

Избранные лекции

по педиатрии

(часть 2)

*под редакцией*

*проф. А.С.Сенаторовой*

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Балычевцева И.В.</b> Анемии у детей.....	4
<b>Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю.</b> Хронический неспецифический неязвенный колит у детей.....	30
<b>Борисова Т.П.</b> Системная красная волчанка в детском возрасте.....	45
<b>Боярская Л.Н., Иванова Е.А.</b> Особенности целиакии у детей. Проблемы диагностики и лечения.....	65
<b>Волосовец А.П., Кривоустов С.П.</b> Дифференциальная диагностика артралгий у детей.....	80
<b>Волосовец А.П., Кривоустов С.П.</b> Цианоз у детей.....	93
<b>Гадецкая С.Г.</b> Аллергический ринит и риноконъюнктивальный синдром у детей.....	100
<b>Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б.</b> Взаимоотношения генома и эпигенома в манифестации наследственной патологии (по С.Д.Эллису).....	120
<b>Дудник В.М., Звенігородська Г.Ю.</b> Порухення гемопоезу при хронічному гломерулонефриті у дітей.....	135
<b>Зубаренко О.В., Кравченко Т.Ю.</b> Сучасний погляд на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу у дітей.....	150
<b>Ильченко В.И., Прилуцкий К.Ю., Пикуль Е.В.</b> Острый полиомиелит у детей.....	168
<b>Квашина Л.В.</b> Железодефицитные состояния у детей и их коррекция... ..	188
<b>Квашина Л.В.</b> Роль витамина D и кальция в регуляции метаболизма костной ткани.....	207
<b>Клименко В.А., Шадрин О.Г.</b> Проблема пищевой аллергии у детей.....	226
<b>Ковальова О.М., Похилько В.І.</b> Концептуальні підходи до забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим.....	235
<b>Кривоустов С.П.</b> Головная боль у детей и подростков.....	245
<b>Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я.</b> Проблемы диагностики и лечения генетически-детерминированной атопической бронхиальной астмы у детей.....	253
<b>Кузнецов С.В., Ольховская О. Н.</b> Синдром токсикоза с эксикозом у детей раннего возраста.....	265
<b>Малич Т.С.</b> Желтухи новорожденных.....	280
<b>Маменко М.Є.</b> Йодний дефіцит та йододефіцитні захворювання.....	298
<b>Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Четверик Н.А., Паршин С.А., Конопко Н.Н.</b> Брадиритмия у детей. Клинические проявления, критерии диагностики, тактика ведения.....	318
<b>Недельська С.М., Бесикало Т.Г., Марчук Н.М., Таранова Т.В.</b> Ефективність специфічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою... ..	336
<b>Овчаренко Л.С., Шамрай И.В., Вертегел А.А.</b> Нейроиммунные механизмы генеза частых повторных эпизодов острых бронхитов у детей.....	348
<b>Омельченко Л.І.</b> Клінічні особливості та алгоритм діагностики ювенільного ревматоїдного артриту.....	366

<b>Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Бойченко А.Д.</b> Синдром сердечной недостаточности у новорожденных.....	381
<b>Сенаторова А.С., Урываева М.К.</b> Синдром мальабсорбции у детей.....	392
<b>Сенаторова Г.С., Завгородний І.В., Бойченко А.Д., Ріга О.О., Гончарь М.О., Сенаторова А.В., Кондратова І.Ю., Завгородня Н.І., Семьонова Н.В.</b> Питання впливу оточуючого середовища на розвиток слухового та зорового аналізаторів у новонароджених.....	415
<b>Сорока Ю.А.</b> Бронхообструктивный синдром у дітей.....	426
<b>Сухарева Г. Э.</b> Врожденные опухоли сердца у детей.....	438
<b>Туманян М.Р.</b> Что делать, если у новорожденного ребенка ВПС?.....	457
<b>Фролова Т.В., Охипкина О.В.</b> Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей.....	485
<b>Хайтович М.В.</b> Метаболічний синдром у дітей та підлітків.....	500
<b>Чайченко Т.В.</b> Адипоцитарна дисфункція як патогенетична основа метаболічного синдрому у дітей.....	517
<b>Чернышева О.Е.</b> Анатомо-физиологические особенности, оценка нервно-психического развития у детей. симптомы поражения нервной системы у детей.....	525
<b>Шмуліч В.К., М'ясоєдов В.В., Адарюкова Л.М., Шмуліч О.В., Старусева В.В.</b> Визначення етіологічного спектру алергічних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічними методом.....	546
<b>Юлиш Е.И.</b> Атеросклероз и герпесвирусные инфекции. История одной гипотезы... ..	564
<b>Юлиш Е.И., Вакуленко С.И.</b> Влияние персистирующих инфекций на формирование и течение рекуррентных обструктивных бронхитов у детей.....	573
<b>Єршова І.Б.</b> Гельмінтози у дітей.....	592

## **АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

**Балычевцева И.В.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Под анемией понимают патологическое состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови.

В связи с тем, что в организме происходит постоянное интенсивное образование эритроцитов и одновременно их распад, можно говорить об анемии как о состоянии, характеризующемся нарушением баланса эритроцитов, то есть снижением интенсивности образования или повышенной деструкцией их, или сочетанием обоих факторов. В большинстве случаев количественные показатели гемоглобина и эритроцитов являются вполне достаточными для распознавания малокровия. Эритроциты и находящийся в них гемоглобин выполняют важную функцию транспортировки кислорода к тканям. Таким образом, уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина обуславливает недостаточное обеспечение тканей кислородом. При этом имеют значение не только степень анемии, но и быстрота развития, а также степень и быстрота адаптации организма к изменившимся условиям существования.

Интенсивность обменных процессов у детей выше, чем у взрослых, поэтому потребности тканей в кислороде у них велики, и незначительная степень анемизации может привести к ряду нежелательных последствий. Кроме того, надо учитывать, что компенсаторные возможности тканевого обмена детей менее совершенны, чем у взрослых.

Анемии разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим особенностям, чем и объясняется большое число разных классификаций анемий и определенное их несовершенство.

Сама по себе любая анемия не является заболеванием, но может встречаться как синдром при целом ряде заболеваний, которые могут быть либо связаны с первичным поражением системы крови, либо не зависеть от него. В связи с этим строгая нозологическая классификация анемий невозможна. Для классификации анемий принято использовать принцип практической целесообразности. Для этого наиболее удобно делить анемии по единому классификационному признаку — цветовому показателю.

Снижение концентрации гемоглобина в крови часто происходит при одновременном уменьшении количества эритроцитов и изменении их качественного состава. Любая анемия приводит к снижению дыхательной функции крови и развитию кислородного голодания тканей, что чаще всего выражается такими симптомами как бледность кожных покровов, повышенная



утомляемость, слабость, головные боли, головокружение, учащенное сердцебиение, одышка и другими.

#### *Классификация анемий*

Анемии подразделяют на группы по различным признакам. Классификация анемий в основном основывается на удобстве, возможности эффективного её применения в клинической практике.

*По степени тяжести:* в зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии:

Лёгкая — уровень гемоглобина ниже нормы, но выше 90 г/л;

Средняя — гемоглобин в пределах 90-70 г/л;

Тяжёлая — уровень гемоглобина менее 70 г/л.

#### *Патогенетическая классификация анемий*

I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические):

- а) острая постгеморрагическая анемия;
- б) хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина:

- а) железодефицитная анемия;
- б) мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК;
- в) гипопластическая (апластическая) анемия.

III. Анемия вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические):

1. Наследственные:

- а) связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Минковского-Шаффара, овалоцитоз, акатоцитоз);
- б) связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах;
- в) связанные с нарушением синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассемия).

2. Приобретенные.

3. Аутоиммунные.

IV. Анемии смешанного генеза.

#### *Морфологическая классификация анемий*

I. Макроцитарная анемия (MCV > 100 мкм (фл); диаметр эритроцитов > 8 мкм) (дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, болезни печени, предлейкоз).

II. Микроцитарная анемия (MCV < 80 мкм (фл), диаметр эритроцитов < 6,5 мкм) (дефицит железа, нарушения синтеза гемоглобина, нарушение синтеза порфирина и гемма).

III. Нормоцитарная анемия (MCV 81 — 99 мкм (фл), диаметр эритроцитов 7,2 — 7,5 мкм) (недавняя кровопотеря, гемолиз эритроцитов, гипо- и апластическая анемия, миелофиброз).

*Классификация анемий по цветовому показателю*

I. Анемия гипохромная, цветовой показатель  $< 0,8$  (железодефицитная анемия, сидероахрестическая анемия, талассемии).

II. Анемия нормохромная, цветовой показатель  $0,85-1,05$  (анемия при хронической почечной недостаточности, апластическая анемия, анемия при заболеваниях печени, острая постгеморрагическая анемия).

III. Анемия гиперхромная, цветовой показатель  $> 1,05$  (В12-дефицитная анемия, ахрестическая анемия, фолиеводефицитная анемия).

*Классификация анемий в зависимости от способности костного мозга к регенерации*

I. Регенераторная форма анемии (с достаточной функцией костного мозга) — ретикулоцитов больше 1% (при гемолитических анемиях, ретикулоцитарном кризе при лечении витамином В12 пернициозной анемии, после кровопотерь).

II. Гипорегенераторная форма анемий (с пониженной регенераторной функцией костного мозга) — ретикулоцитов меньше 1% (при железодефицитных анемиях, хронических кровопотерях).

III. Гипопластическая или апластическая форма анемии (с резким угнетением процессов эритропоэза) — ретикулоцитов менее 0,2% (при гипопластических анемиях, панмиелофтизе).

Об эритропоэтической функции костного мозга судят по содержанию в периферической крови ретикулоцитов. Нормальное содержание ретикулоцитов 0,2-1%.

**Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические).**

Постгеморрагические анемии развиваются результате потери значительного количества крови во внешнюю среду или в полости тела. Ведущим патогенетическим звеном данных анемий является уменьшение общего объема крови, особенно ее циркулирующей фракции, что ведет к гипоксии, сдвигам кислотно - основного состояния, дисбалансу ионов в клетках и вне их. В зависимости от скорости кровопотери выделяют острую и хроническую постгеморрагические анемии.

*Острые постгеморрагические анемии.*

Острые кровопотери развиваются у детей довольно часто и бывают обусловлены родовой травмой (кровоизлияния во внутренние органы и мозговые оболочки), фето-материнской и фето-фетальной трансфузиями, плацентарными кровотечениями, геморрагическими диатезами, травмами, язвенными процессами в ЖКТ, метроррагиями у девочек и др.

Чем крупнее калибр пораженного сосуда и чем ближе к сердцу он расположен, тем опаснее для жизни кровотечение. Так, при разрыве дуги аорты достаточно потерять менее 1 л крови, чтобы наступила смерть в связи с резким

падением артериального давления и дефицитом наполнения полостей сердца. Смерть в таких случаях наступает прежде, чем происходит обескровливание органов, и при вскрытии трупов умерших анемизация органов малозаметна. При кровотечениях из сосудов мелкого калибра смерть обычно наступает при потере более половины общего количества крови. Если кровотечение оказалось не смертельным, то кровопотеря возмещается благодаря регенераторным процессам в костном мозге. При острой кровопотере (1000 мл и более) в течение короткого времени на первое место выступают признаки коллапса и шока. Клиническая картина такой анемии характеризуется бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, слабостью, головокружением, шумом в ушах, холодным липким потом, резким снижением АД и температуры тела, частым пульсом слабого наполнения (нитевидным), возбуждением, сменяющимся обморочным состоянием, иногда рвотой, цианозом, судорогами. Происходит потеря значительного количества железа (500 мг и более). Диагноз обычно не труден, кроме случаев анемии, обусловленной внутренним кровотечением. В периферической крови выявляется стадийный характер изменений гематологических показателей. В первые часы и сутки в организме отмечается эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови. В связи с этим гематокрит, число эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови остаются в рамках нормальных диапазонов. Снижен лишь показатель объема циркулирующих эритроцитов. Через 2 - 3 дня после кровопотери отмечается уменьшение уровня гемоглобина, числа эритроцитов в единице объема крови, а также гематокрита. Эти изменения являются результатом уменьшения количества жидкости, выводимой почками, снижения транспорта в сосуды межтканевой жидкости и лимфы. Цветовой показатель остается нормальным в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле до кровопотери. Общее содержание тромбоцитов и их число в единице объема крови обычно снижены в результате соответственно их потребления в процессе тромбообразования и гемодилюции (разбавление крови тканевой жидкостью). Общее количество лейкоцитов и содержание в единице объема крови также уменьшены как в связи с потерей в результате кровотечения, так и в связи с гемодилюцией. Примерно через 4 - 5 дней после кровотечения в крови обнаруживается большое число молодых клеток эритроцитарного ростка гемопоэза: полихроматофильных и оксифильных эритроцитов. Число ретикулоцитов также значительно увеличивается (регенераторная и гиперрегенераторная анемия). Цветовой показатель ниже 0,85 (гипохромия эритроцитов) в связи с тем, что скорость синтеза гемоглобина отстает от темпа пролиферации клеток эритрона. В костном мозге в это время выявляются

признаки интенсификации эритропоэза: увеличивается количество эритробластов, различных форм нормобластов, а также ретикулоцитов (костномозговая компенсация кровопотери). Клетки костного мозга плоских и эпифизов трубчатых костей пролиферируют, костный мозг становится сочным и ярким. Лечение состоит в возмещении кровопотери. Больному переливают кровь, вводят такие кровезаменители, как полиглюкин, раствор альбумина, а также солевые растворы, их объем зависит от величины кровопотери. При развитии дефицита железа назначают препараты железа. Прогноз зависит от длительности кровотечения, объема утраченной крови, компенсаторных процессов организма и регенераторной способности костного мозга.

*Хронические постгеморрагические анемии.*

Являются частным вариантом железодефицитных анемий. Связаны с нарастающим дефицитом железа в организме вследствие длительных, часто повторяющихся кровотечений в результате разрыва стенок сосудов (при инфильтрации в них опухолевых клеток, венозном застое крови, экстрамедуллярном кроветворении, язвенных процессах в стенке желудка, кишечника, коже, подкожной клетчатке), эндокринопатии (дисгормональная аменорея), расстройств гемостаза (нарушение его сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного механизмов при геморрагических диатезах). Приводят к истощению запасов железа в организме, снижению регенераторной способности костного мозга. У больного отмечаются слабость, быстрая утомляемость, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, звон или шум в ушах, головокружение, одышка, сердцебиение даже при незначительной физической нагрузке, так называемые анемические шумы, выслушиваемые над областью сердца и яремной веной. Картина крови характеризуется гипохромией, микроцитозом, низким цветовым показателем (0,6 - 0,4), морфологическими изменениями эритроцитов - анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия. Костный мозг плоских костей обычного вида. В костном мозге трубчатых костей наблюдаются выраженные в той или иной степени явления регенерации и превращения жирового костного мозга в красный. Нередко отмечаются множественные очаги внекостномозгового кроветворения. В связи с хронической кровопотерей возникает гипоксия тканей и органов, которая обуславливает развитие жировой дистрофии миокарда ("тигровое сердце"), печени, почек, дистрофических изменений в клетках головного мозга. Появляются множественные точечные кровоизлияния в серозных и слизистых оболочках, во внутренних органах. По тяжести течения анемия может быть легкой (содержание гемоглобина от 110 до 90 г/л), средней тяжести (содержание гемоглобина от 90 до 70 г/л) и тяжелой (содержание гемоглобина ниже 70 г/л). Число лейкоцитов и тромбоцитов колеблется.

Лечение включает наиболее раннее выявление и устранение причины кровопотери, а также восполнение дефицита железа (рекомендуются препараты железа в течение 2 - 3 и более месяцев под контролем гемоглобина эритроцитов и содержания железа в сыворотке крови). В тяжелых случаях показано переливание эритроцитарной массы.

**Железодефицитные анемии**, помимо описанных выше постгеморрагических, могут быть алиментарными, т.е. связанными с нарушениями питания, и эндогенными. В редких случаях алиментарные анемии бывают полидефицитными, т.е. вызванными дефицитом железа, белка, витамина В12 и др.

Без железа малышу не обойтись. Это можно утверждать, говоря не только о взрослом организме, но и о детском. Дело в том, что этот драгоценный элемент влияет на значительное количество процессов жизнедеятельности организма малышей, особенно раннего возраста. Железо играет важную роль в поддержке высокого уровня иммунной резистентности ребенка. Ученые доказали, что дефицит железа приводит к росту заболеваемости органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. С другой стороны, малыши, которые получали препараты железа по причине анемии, значительно реже болели респираторными и кишечными инфекциями. Если еще и указать, что дети раннего возраста вообще склонны к частым заболеваниям по причине несовершенства иммунной системы, то недостаток железа в питании может просто побуждать появление расстройств здоровья малыша.

Железо является неотъемлемым и незаменимым компонентом разнообразных белков и ферментов, окислительно-восстановительных процессов организма ребенка в целом. Уменьшение количества этого микроэлемента непременно приводит к нарушению образования гемоглобина, развития анемии и, как следствие, к трофическим (недостаток кислорода и голодание) расстройствам в органах и тканях.

Железо — один из основных микроэлементов в организме человека. В норме в организме взрослого человека содержится 3–5 г железа в связанной форме. Особенность распределения железа у детей младшего возраста заключается в том, что у них выше содержание железа в эритроидных клетках и меньше железа приходится на мышечную ткань.

Всасывание железа происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки (поэтому те, кто страдает заболеваниями кишечника, чаще подвержены анемии). В суточном рационе обычно содержится около 5–20 мг железа, а усваивается только около 1–2 мг в сутки. Степень абсорбции железа зависит как от его количества в потребляемой

пище и биодоступности, так и от состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Легче абсорбируется железо в составе гема (мясные продукты) — 9–22%. Всасывание негемового железа определяется диетой и особенностями желудочно-кишечной секреции. Особенно активно всасывание железа происходит из грудного молока, хотя его содержание в нем невелико — всего 1,5 мг в литре; биодоступность железа грудного молока составляет до 60%. Этому способствует особая форма, в которой оно представлено, — в виде железосодержащего белка лактоферрина. Лактоферрин в грудном молоке содержится в виде насыщенной и ненасыщенной форм. Соотношение форм лактоферрина меняется в зависимости от периода лактации. В течение первых 1–3 месяцев жизни превалирует насыщенная железотранспортная форма лактоферрина. Наличие специфических рецепторов к лактоферрину на эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника способствует адгезии с ними лактоферрина и более полной его утилизации. Кроме того, лактоферрин, связывая лишнее, не всосавшееся в кишечнике железо, лишает условно-патогенную микрофлору необходимого для ее жизнедеятельности микроэлемента и запускает неспецифические бактерицидные механизмы. Установлено, что бактерицидная функция иммуноглобулина А реализуется только в присутствии лактоферрина. Поэтому так важно кормить своего малыша именно грудным молоком. Это еще и профилактика железодефицита.

Физиологические потери железа с мочой, потом, калом, через кожу, волосы и ногти не зависят от пола и составляют 1–2 мг в сутки, у женщин во время менструации — 2–3 мг в сутки. У детей потеря железа составляет 0,1–0,3 мг в сутки, возрастая до 0,5–1,0 мг в сутки у подростков.

Ежедневная потребность детского организма в железе составляет 0,5–1,2 мг в сутки. У детей раннего возраста в связи с быстрыми темпами роста и развития наблюдается повышенная потребность в железе. В этот период жизни запасы железа быстро истощаются из-за усиленного его потребления из депо: у недоношенных детей к 3-му месяцу, у доношенных — к 5–6-му месяцу жизни. Для обеспечения нормального развития ребенка в суточном рационе новорожденного должно содержаться 1,5 мг железа, а у ребенка 1–3 лет — не менее 10 мг.

Дефицит железа в организме (называется сидеропения) проходит три стадии:

- 1) прелатентная - недостаточное содержание железа в тканях, концентрации гемоглобина и сывороточного железа не изменены
- 2) латентная - концентрация гемоглобина нормальная, но сывороточного железа снижена

### 3) железодефицитная анемия - изменены все показатели красной крови

Клиническая картина железодефицитных состояний.

В соответствии с уровнем гемоглобина ЖДА разделяют на степени тяжести:

- легкую - Hb 110-91 г/л
- среднюю - Hb 90-71 г/л
- тяжелую - Hb 70-51 г/л
- сверхтяжелую - Hb 50 г/л и менее

Сначала наблюдается истощение запасов железа в тканях и печени. Никаких признаков этого состояния по ребенку вы не увидите. Мало того, обследования крови, которые выполняются в обычных клинических лабораториях, также покажут нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и даже содержания сывороточного железа. Врачи называют такое состояние - латентным дефицитом железа. Чем оно опасно? Дело в том, что у детей при уменьшении тканевых запасов железа усвоение его из еды не увеличивается, а, напротив, уменьшается. Ученые объясняют это снижением активности ферментов кишечника.

После обеднения тканевых запасов содержание железа продолжает снижаться уже в крови. Специалисты трактуют это как появление латентной (скрытой) анемии, потому что опять содержание гемоглобина и эритроцитов еще не изменяется, но количество сывороточного железа снижается. Такое состояние сопровождается значительным нарушением функции ферментов, которые содержат железо. А внимательные родители уже замечают изменения в здоровье малыша. Дети начинают часто болеть, у них становится сухой кожа, в уголках рта появляются ранки, волосы тускнеют и утончаются, ногти приобретают хрупкость, соски языка сглаживаются. К этим признакам присоединяется бледность кожи. Интересной особенностью состояния дефицита железа становятся странные изменения вкуса и нюха. У детей может возникать желание грызть мел, штукатурку, желание есть газеты, уголь. Такие дети увлекаются запахом бензина, краски, эфира. Появление чего-то похожего должно вас насторожить.

Станным для нас, врачей, есть то, что по большей части родители эти признаки не замечают. И часто приходится диагностировать железодефицитную анемию уже с ее яркими проявлениями, когда ко всему указанному выше добавляются изменения многих систем и органов, которые возникают как признаки общепатологического синдрома. Это изменения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, иммунной систем. В анализе крови определяют снижение количества гемоглобина и эритроцитов.

Недавно было обнаружено еще и то, что дефицит железа способствует усилению всасывания в кишечнике свинца и, соответственно, развития хронической свинцовой интоксикации. Особенно на это необходимо обращать внимание у детей, которые живут в больших городах, возле заводов, заправок, автомагистралей, или же у тех малышей, родители которых работают на предприятиях по переработке свинца. Опасность свинцовой интоксикации страшна тем, что может привести к нарушениям функции почек, нервной системы, крови.

Итак, клиническая картина железодефицитных состояний (сидеропений) неспецифична и включает несколько синдромов.

- астеновегетативный синдром - следствие нарушения функций головного мозга (из-за недостаточного снабжения кислородом). Маленькие дети с железодефицитной анемией отстают в психомоторном развитии. Они плаксивы, раздражительны, капризны, плохо контактируют со сверстниками. У детей старшего возраста страдает интеллектуальное развитие: снижены память, внимание, интерес к учёбе. Появляются признаки синдрома вегетативной дистонии. Возможны мышечные боли и гипотония (в частности - мочевого пузыря), энурез.

- эпителиальный синдром включает дистрофию и атрофию барьерных тканей (слизистых оболочек, кожи и её производных - ногтей, волос). К трофическим нарушениям легко присоединяются воспалительные изменения. В результате снижается аппетит, возникают извращение вкуса и обоняния, дисфагия, диспептические расстройства, нарушения процессов всасывания в кишечнике, скрытые кишечные кровотечения. Бледность кожи и конъюнктивы выявляют только при значительном снижении концентрации гемоглобина;

- иммунодефицитный синдром проявляется частыми ОРВИ и острыми кишечными инфекциями. Около 70% часто болеющих детей страдают сидеропенией. У них снижен как неспецифический, так и специфический иммунитет. Показано, что в отсутствие железа IgA теряет свою бактерицидную активность;

- сердечно-сосудистый синдром наблюдают при тяжёлой железодефицитной анемии. У детей развиваются повышенная утомляемость, низкое артериальное давление, тахикардия, снижение тонуса сердечной мышцы, приглушение тонов, функциональный, довольно грубый систолический шум, хорошо выслушиваемый на сосудах («шум волчка») и связанный с гидремией. Возможны головокружения;

- гепатолиенальный синдром (увеличение печени и селезенки) возникает редко, обычно при тяжёлой анемии и сочетании рахита и анемии.

Диагностика железодефицитных состояний.



### Лабораторные критерии диагностики ЖДА

- анализ крови с определением: уровня гемоглобина, эритроцитов,
- морфологических изменений эритроцитов,
- цветового показателя,
- среднего диаметра эритроцитов,
- средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС)
- среднего объема эритроцитов (МС)
- уровня ретикулоцитов

### Анализ сыворотки крови с определением:

- концентрации железа и ферритина,
- общей железосвязывающей способности крови (ОЖСС),
- латентной железосвязывающей способности крови с расчетом коэффициента насыщения трансферрина железом.

Диагноз железодефицитной анемии и латентного дефицита железа основывают на изложенных выше лабораторных критериях. Основной показатель - содержание ферритина в сыворотке крови. При невозможности получить все указанные данные можно ориентироваться на следующие показатели, доступные в любом медицинском учреждении.

### Концентрация гемоглобина.

- 0–1 сутки жизни — менее 145 г/л;
- 1–14 дней жизни — менее 130 г/л;
- 14–28 дней жизни — менее 120 г/л;
- 1 мес — 6 лет — менее 110-100 г/л.

### Клинические формы преимущественно железодефицитных анемий.

*Ранняя анемия недоношенных.* Ранняя анемия недоношенных имеет сложный механизм и развивается на 1-2-м месяце жизни более чем у половины недоношенных и изредка у доношенных детей («физиологическая» доброкачественная анемия), особенно при неблагоприятном фоне. При обследовании отмечают только бледность (да и то, при снижении концентрации гемоглобина до 80 г/л). При исследовании периферической крови обнаруживают анемию, часто достигающую тяжёлой степени.

Основными причинами развития ранней анемии считают усиленный «физиологический» гемолиз эритроцитов, содержащих плодовой гемоглобин, недостаточную функциональную и морфологическую зрелость красного костного мозга, имевшей место при рождении ребёнка. Большое значение имеет также дефицит многих необходимых для кроветворения веществ, откладывающихся в депо только в последние 2 месяца беременности (белок, витамины С, Е, группы В, медь, кобальт) и обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность

оболочек и мембран эритроцитов. Присутствует и дефицит железа в депо, временно компенсированный текущим гемолизом. Как только неонатальные запасы железа истощаются, ранняя анемия переходит в позднюю анемию недоношенных.

Лечение ранней анемии вызывает затруднения. Ранее по жизненным показаниям переливали эритроцитарную массу, сейчас с успехом применяют эпоэтин-бета (например, эритропоэтин человека рекомбинантный). Одновременно назначают препараты железа, фолиевую кислоту и витамин Е.

*Поздняя анемия недоношенных.* Поздняя анемия недоношенных (конституциональная) развивается на 3-4-м месяце жизни в результате истощения неонатальных запасов железа в депо. Клинические проявления обычно незначительны, лабораторные данные свидетельствуют о преимущественном дефиците железа.

*Алиментарная и инфекционная анемии.* Алиментарная и инфекционная анемии развиваются во втором полугодии жизни у доношенных детей. В происхождении алиментарной анемии играют роль нарушения вскармливания, одновременно вызывающие и дистрофию. Инфекционные заболевания, чаще всего ОРВИ и отиты, обычно способствуют более тяжёлому течению алиментарной анемии. Клинические и лабораторные проявления характерны для преобладания дефицита железа.

*Хлороз.* Хлороз - редкое заболевание девочек в период полового созревания. Развивается на фоне нарушения режима и эндокринной дисфункции. Проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, анорексией, извращением вкуса, головокружениями, иногда обмороками, сердцебиением, болями в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, запорами. Характеры «алебастровая», в некоторых случаях с зеленоватым оттенком, бледность кожи, нарушения менструального цикла (олиго- или аменорея). Выздоровление обычно самопроизвольное, возможны рецидивы. Лабораторные исследования указывают на преимущественный дефицит железа.

Лечение железодефицитной анемии проводят в три этапа.

Лечение ЖДА у детей раннего возраста должно быть комплексным и базироваться на четырех принципах:

- нормализация режима и питания ребенка;
- возможная коррекция причины железодефицита;
- назначение препаратов железа;
- сопутствующая терапия.

Важнейшим фактором коррекции железодефицита является сбалансированное питание, и в первую очередь грудное вскармливание. Грудное молоко не только содержит железо в высокобиодоступной форме, но и

повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним. Однако интенсивные обменные процессы у грудных детей приводят к тому, что к 5–6-му месяцу жизни антенатальные запасы железа истощаются даже у детей с благополучным перинатальным анамнезом и малышей, вскармливаемых грудным молоком.

Из других продуктов питания наибольшее количество железа содержится в свиной печени, говяжьем языке, телячьих почках, яичном желтке, устрицах, бобах, кунжуте, морской капусте, пшеничных отрубях, гречке, фисташках, турецком горохе, персиках, овсяных хлопьях, шпинате, лесных орехах и др.

Абсорбцию железа тормозят танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, антацидные препараты, тетрациклины. Аскорбиновая, лимонная, янтарная и яблочная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид усиливают всасывание железа.

Необходимы длительные прогулки на свежем воздухе, нормализация сна, благоприятный психологический климат, профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), ограничение физической нагрузки. Питание ребенка должно быть сбалансированным и включать продукты, богатые железом, и вещества, усиливающие его всасывание в кишечнике. Детям, страдающим ЖДА, необходимо вводить прикорм на 2–4 недели раньше, чем здоровым. Введение мясного прикорма целесообразно начинать в 6 мес. Следует отказаться от введения в рацион ребенка таких каш, как манная, рисовая, толокняная, отдавая предпочтение гречневой, ячменной, просяной.

Однако эти меры недостаточны и не приводят к излечению ЖДА, поэтому основой терапии являются препараты железа.

Обязательная и наиболее важная составная часть каждого из этапов - приём препаратов железа. Препараты железа в подавляющем большинстве случаев принимают внутрь. При лечении железодефицитной анемии и латентного дефицита железа помимо препаратов железа необходимо соблюдение режима, соблюдение диеты, сбалансированной по основным ингредиентам; нормализация всасывания железа при его нарушении (например, сочетанное лечение ферментными препаратами при синдроме мальабсорбции), дозированная физическая активность.

#### Профилактика

Антенатальная (дородовая) профилактика. В течение всей беременности женщине следует принимать пролонгированные или комплексные препараты железа с поливитаминами. Приём этих препаратов необходимо продолжать и во время кормления ребёнка грудью. Кроме того, имеют значение

предупреждение и лечение невынашивания и гестозов, полноценное питание, дозированная физическая нагрузка.

Постнатальная профилактика:

- естественное вскармливание со своевременным введением соков и мясных продуктов;
- профилактика других заболеваний раннего возраста;
- адекватный режим, хороший уход, достаточное пребывание на свежем воздухе;
- ежемесячный анализ периферической крови (если нет патологии – раз в три месяца);
- проведение в группах риска превентивных курсов с назначением препаратов железа в половинной дозе.

В профилактическом назначении железа нуждаются:

- женщины репродуктивного возраста, страдающие обильными и длительными менструальными кровотечениями;
- постоянные доноры;
- беременные, особенно повторные беременности, следующие с коротким интервалом;
- женщины с дефицитом железа в период лактации.

Профилактическое назначение препаратов железа показано детям из групп риска по развитию ЖДА:

- недоношенные дети (с 2-месячного возраста);
- дети от многоплодной беременности, осложненных беременностей и родов;
- крупные дети с высокими темпами прибавки массы и роста;
- дети с аномалиями конституции;
- страдающие atopическими заболеваниями;
- находящиеся на искусственном вскармливании неадаптированными смесями;
- с хроническими заболеваниями;
- после кровопотерь и хирургических вмешательств;
- с синдромом мальабсорбции (нарушение кишечного всасывания).

Доза железа, назначаемого с профилактической целью, зависит от степени недоношенности ребенка:

- для детей с массой тела при рождении менее 1000 г — 4 мг Fe /кг/день;
- для детей с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г — 3 мг Fe/кг/день;
- для детей с массой тела при рождении от 1500 до 3000 г — 2 мг Fe/кг/день.

Прогноз при железодефицитной анемии при своевременно начатом и последовательном лечении благоприятный.

При недостаточности витамина В12 и (или) фолиевой кислоты возникают **В12-дефицитная анемия** и (или) **фолиеводефицитная анемия**. Причиной

В12-дефицитной анемии является отсутствие внутреннего фактора Касла — гастромукопротеина, вырабатываемого слизистой оболочкой желудка. Внутренний фактор Касла необходим для усвоения внешнего фактора Касла — витамина В12, при дефиците которого в костном мозге нарушается созревание эритробластов. При этом незрелые клетки (мегалобласты) гибнут, в кровь поступают неполноценные эритроциты — мегалоциты, подвергающиеся преждевременно гемолизу. Причинами дефицита витамина В12 может быть атрофия слизистой оболочки желудка (наиболее частая причина), резекция желудка, воспалительные заболевания кишечника, удаление его определенных участков, глистная инвазия, недостаточность витамина В12 в пищевых продуктах (содержится в мясе, бобовых).

Классическая В12-дефицитная анемия (злокачественная, или пернициозная) встречается у лиц в возрасте старше 40 лет, развиваясь постепенно. Клинически характеризуется поражением кроветворной ткани (больных беспокоят одышка, общая слабость, сердцебиение), пищеварительной (отсутствие аппетита, жгучие боли в языке, боли в животе, запоры, поносы) и нервной системы (парестезии, раздражительность, депрессия, нарушения цветовосприятия). Печень и селезенка могут быть увеличены. Заболевание протекает с обострениями. Тяжелым осложнением является анемическая кома, которая проявляется потерей сознания, ознобом, иногда повышением температуры тела, частым поверхностным дыханием, тахикардией, снижением АД, резким падением содержания гемоглобина. Кожа у больных бледная с легким желтушным оттенком, влажная.

В крови наблюдается гиперхромная анемия — уменьшение количества эритроцитов, насыщенных гемоглобином; эритроциты имеют большие размеры (мегалоциты), цветной показатель обычно равен 1,1 — 1,3; встречаются фрагменты ядер эритроцитов (тельца Жолли), гигантские гиперсегментированные нейтрофилы, отмечаются лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге выявляются в большом количестве мегалобласты.

Лечение — введение цианокобаламина (витамина В12) внутримышечно. При анемической коме больных срочно госпитализируют. Прогноз при своевременно начатом лечении благоприятный. Больные В12-дефицитной анемией находятся на диспансерном учете. Для предупреждения рецидивов назначают инъекции витамина В12.

*Фолиеводефицитные анемии* возникают в результате недостаточного поступления в организм фолиевой кислоты при отсутствии в рационе питания серых продуктов, при повышенной потребности в ней (у беременных), у лиц с нарушением всасывания фолиевой кислоты (у больных спру, целиакией и др.),

при назначении некоторых противоэпилептических препаратов. Фолиеводефицитные анемии протекают легче, чем В12-дефицитные; поражений нервной системы не бывает. В крови отмечаются признаки гиперхромной анемии (наличие больших эритроцитов), выявляются гигантские палочкоядерные лейкоциты, полисегментация их ядер и тромбоцитопения; в костном мозге — мегалобласты. При фолиево-дефицитных анемиях назначают внутрь фолиевую кислоту.

*Белково-дефицитная анемия* характеризуется выраженными общедистрофическими изменениями, признаками полигиповитаминоза и нарушениями пигментного обмена. Характерны блефарит, дисхромия кожи и волос, повышенная их ломкость, пастозность тканей. Часто отмечаются анорексия, рвоты, поносы, уплотнение и увеличение печени. Анализы крови свидетельствуют, как правило, о тяжелой степени анемии, норморегенераторной, нормохромной, преимущественно нормоцитарной, но с выраженным анизо- и пойкилоцитозом. Продолжительность жизни эритроцитов сокращена в 2 раза (без признаков гемолиза). Снижен уровень белка в сыворотке, выражена диспротеинемия. Типичным примером преимущественно белководефицитной анемии является анемия при квашиоркоре.

Терапия белково-дефицитных анемий, сопровождающихся тяжелыми дистрофиями, проводится по схеме с добавлением препаратов железа и витаминов.

Профилактика. Полноценное вскармливание и правильный уход за ребенком.

Прогноз благоприятный при рано поставленном диагнозе и правильном лечении. Тяжелые формы (квашиоркор) при отсутствии лечения заканчиваются смертью в 30% случаев.

Анемия, при которой процесс разрушения эритроцитов преобладает над процессом регенерации, называется **гемолитической**.

Естественная гибель эритроцита (эритродиерез) происходит спустя 90-120 дней после его рождения в сосудистых пространствах ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в синусоидах селезенки и значительно реже непосредственно в кровеносном русле. При гемолитической анемии наблюдается преждевременное разрушение (гемолиз) эритроцитов. Устойчивость эритроцита к различным воздействиям внутренней среды обусловлена как структурными белками клеточной мембраны (спектрин, анкирин, белок 4,1 и др.), так и ее ферментным составом, кроме того, нормальным гемоглобином и физиологическими свойствами крови и других сред, в которых циркулирует эритроцит. При нарушении свойств эритроцита или изменении среды его пребывания, он преждевременно разрушается в

кровеносном русле либо в ретикулогистиоцитарной системе различных органов, прежде всего селезенки.

### **Гемолитические анемии.**

Гемолитические анемии занимают в структуре анемий 11,5 %, т.е. встречаются значительно реже, чем железодефицитные анемии. Некоторые формы гемолитических анемий распространены у людей определенных этнических групп. Однако, учитывая значительную миграцию населения, врач может встретиться с такой формой гемолитической анемии, которая не свойственна населению Украины.

Обычно выделяют наследственные и приобретенные гемолитические анемии, поскольку они имеют различные механизмы развития и отличаются подходом к лечению.

Гемолитическим анемиям присущ ряд признаков, которые выделяют их из анемий другого происхождения. Прежде всего, это гиперрегенераторные анемии, протекающие с гемолитической желтухой и спленомегалией. Высокий ретикулоцитоз при гемолитическим анемиям обусловлен тем, что при распаде эритроцитов образуются все необходимые элементы для построения нового эритроцита и, как правило, отсутствует дефицит эритропоэтина, витамина В12, фолиевой кислоты и железа. Разрушение эритроцитов сопровождается увеличением содержания в крови свободного билирубина; когда его уровень превышает 25 мкмоль/л, появляется истеричность склер и кожных покровов. Увеличение селезенки (спленомегалия) - результат гиперплазии ее ретикулогистиоцитарной ткани, обусловленной повышенным гемолизом эритроцитов. Общепринятой классификации гемолитических анемий нет.

#### *Наследственные гемолитические анемии.*

А. Мембранопатии вследствие нарушения структуры белка мембраны эритроцита:

Микросфероцитоз; эллиптоцитоз; стоматоцитоз; пиропойкилоцитоз

Нарушение липидов мембраны эритроцитов: акантоцитоз, дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, увеличение содержания лецитина в мембране эритроцитов, детский инфантильный пикноцитоз

Б. Ферментопатии:

Дефицит ферментов пентозофосфатного цикла

Дефицит активности ферментов гликолиза

Дефицит активности ферментов обмена глутатиона

Дефицит активности ферментов, участвующих в использовании АТФ

Дефицит активности рибофосфатпирофосфаткиназы

Нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

В. Гемоглобинопатии:

Обусловленные аномалией первичной структуры гемоглобина

Вызванные снижением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормального гемоглобина

Обусловленные двойным гетерозиготным состоянием

Аномалии гемоглобина, не сопровождающиеся развитием заболевания

*Приобретенные гемолитические анемии*

А. Иммунные гемолитические анемии:

Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител: изоиммунные, гетероиммунные, трансиммунные

Аутоиммунные гемолитические анемии: с неполными тепловыми агглютинидами, с тепловыми гемолизинами, с полными холодовыми агглютинидами, связанные с двухфазными холодовыми гемолизинами

Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигена нормоцитов костного мозга

Б. Гемолитические анемии, связанные с изменением мембран, обусловленные соматической мутацией: ПНГ

В. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов

Г. Гемолитические анемии, связанные с химическим повреждением эритроцитов (свинец, кислоты, яды, алкоголь)

Д. Гемолитические анемии на фоне дефицита витаминов Е и А

Е. Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярия)

Наиболее частый вариант мембранопатий в Украине - *наследственный сфероцитоз, или болезнь Минковского-Шоффара*. Распространённость наследственного сфероцитоза - около 1:5000 без учёта лёгких и бессимптомных форм болезни.

В основе заболевания лежит молекулярный дефект белков мембраны эритроцита, снижающий их осмотическую стойкость. Длительность жизни эритроцита уменьшается до 8-10 дней, дефектные клетки разрушаются в селезёнке.

Клиническая картина разнообразна - от бессимптомных форм до угрожающей жизни гемолитической анемии. Характерна триада симптомов: желтуха, спленомегалия, анемия. Часто возникают задержка физического развития, аномалии черепа и лицевого скелета. В анализах крови выявляют снижение концентрации гемоглобина, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, смещение кривой Прайс-Джонса влево. Снижена осмотическая стойкость



эритроцитов. Течение среднетяжёлой и тяжёлой форм болезни может сопровождаться гемолитическими и апластическими кризами.

Гемолитический криз возникает спонтанно или на фоне инфекции: появляется или усиливается желтуха, нарастают размеры селезёнки, она становится болезненной. В крови снижаются концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов, нарастает ретикулоцитоз, повышается концентрация непрямого билирубина и ЛДГ. Первый гемолитический криз, протекающий атипично и редко диагностируемый, может развиваться в период новорождённости.

Апластический криз обычно провоцирует парвовирусная инфекция (парвовирус В19), оставляющая стойкий иммунитет, поэтому такой криз развивается у пациентов один раз в жизни. Быстро снижаются концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов, иногда - лейкоцитов и тромбоцитов. Содержание билирубина и количество ретикулоцитов не увеличиваются. Состояние больных часто тяжёлое из-за развивающихся гипоксемии и гипоксии. Относительно часто у больных наследственным сфероцитозом развивается желчнокаменная болезнь.

Лечение. Вне криза при лёгкой и среднетяжёлой формах лечение не проводят. При гемолитическом кризе необходимы инфузионная терапия, переливание эритроцитарной массы при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л. Спленэктомия показана при тяжёлой или осложнённой среднетяжёлой форме. Перед операцией желательно провести вакцинацию детей поливалентной пневмококковой и менингококковой вакцинами, а также вакциной гемофильной палочки, так как после спленэктомии пациенты подвержены риску более частых и тяжёлых вирусных и бактериальных инфекций. Детям до 6 лет предпочтительно проведение альтернативной операции - рентгенэндоваскулярной окклюзии сосудов селезёнки, сохраняющей функцию органа и уменьшающей гемолиз.

*Овалоцитарная гемолитическая анемия* также является наследственным заболеванием и характеризуется наличием в крови повышенного количества эритроцитов овальной формы (овалоцитов). Клиническая картина и лечение в основном такие же, как при микросфероцитарной гемолитической анемии.

*Приобретенные гемолитические анемии.* К ним относятся пароксизмальная ночная гемоглобинурия (или болезнь Маркиафавы — Миксли), для которой характерно появление в крови эритроцитов, обладающих повышенной чувствительностью к нормальному комплементу плазмы; гемолитические анемии (аутоиммунные, изоиммунные и гетероиммунные), обусловленные повреждением эритроцитов антителами; гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов, что

наблюдается, например, после протезирования аортального или митрального клапана; токсические анемии, которые могут развиваться при некоторых инфекционных болезнях, например лейшманиозе, малярии. Эти анемии обычно сопровождаются желтушным окрашиванием кожи и видимых слизистых оболочек, поэтому их следует дифференцировать с заболеваниями печени (определяют содержание гемоглобина и фракции билирубина). Из лечебных мероприятий самым важным является устранение причины анемии. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии назначают переливание эритроцитарной массы.

Лечение гемолитических анемий, обусловленных повреждением эритроцитов антителами, осуществляется с помощью глюкокортикоидов, иммунодепрессантов.

*Энзимопатии.* Наиболее распространённый вариант энзимопатий, приводящий к развитию гемолитической анемии - недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Заболевание широко распространено среди афроамериканцев (6-30%), меньше - среди татар (3,3%), народностей Дагестана (5-11,3%); в русской популяции выявляют редко (0,4%). Частный случай недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы - фавизм. Гемолиз развивается при употреблении в пищу конских бобов, фасоли, гороха, вдыхании нафталиновой пыли.

Заболевание проявляется бурным развитием гемолиза при употреблении перечисленных выше веществ или инфекциях (особенно при пневмониях, брюшном тифе, гепатите). Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы может быть причиной желтухи новорождённых. В анализе крови выявляют ретикулоцитоз, повышение уровня прямого и непрямого билирубина, ЛДГ, щелочной фосфатазы. Морфология эритроцитов и эритроцитарные индексы не изменены. Диагноз устанавливают на основании результатов определения активности фермента.

Вне криза лечение не проводят. При лихорадке применяют физические методы охлаждения. При хроническом гемолизе назначают фолиевую кислоту. При кризе отменяют все лекарственные средства, проводят инфузионную терапию на фоне дегидратации.

*Гемоглобинопатии* - группа наследственных болезней, обусловленных нарушениями синтеза или строения гемоглобина. Они характеризуются неэффективным эритропоэзом из-за нарушения утилизации внутриклеточного железа для синтеза гемоглобина.

*Талассемии* - самая распространённая гетерогенная группа гемоглобинопатий, выявляемых преимущественно в странах Средиземноморья, на Востоке и Северном Кавказе. В основе заболевания лежит генетический

дефект (р). Избыток непарных глобиновых цепей индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, абсорбирующихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их.

Клиническая картина. У гетерозиготных носителей гена заболевание протекает легко или не проявляется совсем. У гомозиготных носителей гена и при комбинированных формах развивается тяжёлая форма талассемии (большая талассемия, анемия Кули). В последнем случае анемию выявляют в первые месяцы жизни. У больных обычно имеется много стигм дизэмбриогенеза (монголоидный разрез глазных щелей, гиперплазия бугров черепа, низкоросл ость), гиперпигментация кожи; увеличены и уплотнены печень и селезёнка. Это связано с появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения и прогрессирующим гемохроматозом. Часто развиваются перикардит, цирроз печени, гиперспленизм и снижение иммунитета. Без лечения больные погибают в раннем возрасте.

Лабораторные и инструментальные исследования. В анализах крови снижены концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов (мишеневидных, с базофильной зернистостью). Характерны эритробластоз и микроцитоз. Снижена концентрация НbА, повышена - НbF и НbА2. Повышены осмотическая стойкость эритроцитов и концентрация непрямого билирубина. Концентрация сывороточного железа нормальная или повышенная. Общая железосвязывающая способность сыворотки в пределах нормы. Коэффициент насыщения трансферрина железом значительно повышен. Обнаруживают десфераловую сидероурию. На рентгенограмме выявляют характерные изменения черепа в виде поперечной исчерченности («щётка») и остеопороза, а также патологические переломы трубчатых костей.

Лечение лёгких форм симптоматическое. Назначают фолиевую кислоту. При среднетяжёлых формах переливают отмытые эритроциты по мере необходимости, проводят курсы дефероксамина для выведения лишнего железа, спленэктомия. При выраженной талассемии единственный радикальный метод лечения - трансплантация красного костного мозга. Изучают эффективность при талассемии цитостатиков, эпоэтина бета (например, эритропоэтина человека рекомбинантного).

*Серповидноклеточная анемия* - часто регистрируемая наследственная гемоглобинопатия, характеризующаяся умеренно выраженной хронической гемолитической анемией, рецидивирующими острыми болевыми кризами и повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям (обусловленных, главным образом, *Streptococcus pneumoniae*). Заболевание диагностируют у 1% афроамериканцев, часто регистрируют в Азербайджане и Дагестане. Заболевание связано с наличием патологического гена HbS. HbS

полимеризуется с формированием длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов (они становятся серповидными). Серповидные эритроциты вызывают увеличение вязкости крови, стаз, создают механическую преграду в мелких артериолах и капиллярах, приводя к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы). Кроме того, серповидные эритроциты менее устойчивы к механическим воздействиям, что приводит к их гемолизу.

Клиническая картина. Появляются умеренная желтуха, трофические язвы в области лодыжек, отставание в физическом развитии (особенно у мальчиков), приапизм, предрасположенность к апластическим и гемолитическим кризам, болевые кризы, спленомегалия, холелитиаз, аваскулярные некрозы, остеонекроз с развитием остеомиелита.

Лабораторные исследования. При электрофорезе гемоглобина обнаруживают полимеризованный HbS. В анализах крови выявляют снижение концентрации гемоглобина, ретикулоцитоз (гиперрегенераторная анемия), лейкоцитоз, тромбоцитоз, уменьшение СОЭ. В мазке периферической крови эритроциты имеют форму серпа. Концентрация билирубина сыворотки крови слегка повышена. В красном костном мозге - эритроидная гиперплазия, увеличение количества многоядерных клеток-предшественников.

Лечение. При острых болевых кризах средней степени тяжести в амбулаторных условиях применяют ненаркотические анальгетики (ибупрофен, парацетамол), при острых болевых кризах в стационарных условиях - наркотические анальгетики парентерально. При развитии инфекционных осложнений назначают антибиотики. Поддерживающая терапия - трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов, а также антикоагулянтов. Анемия радикально неизлечима. Некоторые дети умирают от некротических осложнений или сепсиса.

**Апластическая анемия** (синоним - панмиелофтиз) - заболевание системы крови со сниженной продукцией костным мозгом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Относится к депрессивным болезням кроветворения, к которым принадлежат агранулоцитоз и цитостатическая болезнь.

Заболевание встречается в любом возрасте, чаще после 50 лет (65 % случаев). Пол существенно не влияет на частоту апластических анемий. В середине XX столетия заболевания системы крови стали причиной смерти у 1,54 % больных, в т.ч. вследствие апластических анемий - у 0,13%. Летальность при апластических анемиях достигает 60 % и более.

Этиология апластических анемий в 49,2-78,5 % случаев остается неизвестной. В остальных случаях ее причиной служат различные экзогенные и эндогенные факторы. К химическим экзогенным факторам относятся многие

лекарственные препараты: сульфаниламиды, антибиотики (левомецитин, стрептомицин и др.), противовоспалительные средства (анальгин), цитостатики, противотуберкулезные средства (ПАСК, изониазид).

Кроме того, угнетают кроветворение бензолные соединения, пары ртути, продукты нефти, а из физических факторов - радиационное воздействие. К эндогенным факторам, способным вызвать апластическую анемию, относится ряд эндокринных и иммунных нарушений. У женщин с апластической анемией часто находят кистозное перерождение яичников, гипофункцию щитовидной железы; эритробластофтиз наблюдается иногда при нарушении функции тимуса. В части случаев апластические анемии развивается после различных инфекций: гриппа, ангины, инфекционного мононуклеоза, что дает основание предположить участие инфекционного фактора в этиологии апластических анемий. Однако перечисленные факторы риска влияют, как правило, на многих людей, заболевают же из них немногие, поэтому, вероятнее всего, решающая роль принадлежит все-таки индивидуальной реакции организма на действие перечисленных экзогенных и эндогенных факторов. Реакция организма в свою очередь может быть обусловлена генетически. Так, у больных апластической анемией часто встречается антиген гистосовместимости системы HLA DR2 лейкоцитов. При апластической анемии, как правило, поражена стволовая клетка, в связи, с чем колониеобразующая способность костного мозга понижена. Этот процесс обусловлен повышенной активностью костномозговых Т-супрессоров, а также действием антител, направленных против костномозговых элементов, которые ингибируют активность колониестимулирующих факторов. В результате их действия нарушается эритро-, грануло- и тромбоцитопоз. У больных апластической анемией понижена активность в эритроцитах ферментов глутатионредуктазы, Г-6-ФД; нарушена антиоксидантная защита; увеличен синтез HbF; в стволовых и коммитированных клетках наблюдается дефицит нуклеиновых кислот. Продолжительность жизни эритроцитов при апластической анемии укорочена, наблюдается внутрикостномозговое разрушение эритроидных клеток на всех уровнях созревания; нарушена утилизация железа, которое откладывается в виде гемосидерина в эритрокариоцитах, в печени и селезенке. В то же время содержание эритропоэтина чаще всего повышено вследствие уменьшения его использования бездействующим костным мозгом. Одновременно снижается количество гранулоцитов, нарушается их функция; уменьшается количество мегакариоцитов в костном мозге и содержание тромбоцитов в периферической крови. Полагают, что в патогенезе апластических анемий участвует механизм апоптоза (запрограммированного клеточного суицида), который может быть

как врожденным, так и приобретенным, и обусловлен активацией проапоптотических генов.

В патогенезе апластических анемий принимает участие кроветворное микроокружение, в частности снижена колониеобразующая функция фибробластов костного мозга, а в клетках микроокружения увеличено содержание рибосом, митохондрий; стромальные клетки снижают выработку гемопоэтических ростовых факторов. Дефекты в микроокружении, как и в самих кроветворных клетках, могут быть индуцированы вирусами гепатита С, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом. Следовательно, в развитии апластических анемий участвуют различные патогенетические механизмы, ведущие к снижению количества и депрессии функций стволовых и коммутированных клеток гемопоэза, что выражается в их неспособности продуцировать необходимое количество зрелых клеток кроветворения.

При исследовании костного мозга резко уменьшена его клеточность, наблюдается замещение костного мозга жировой тканью; количество стромальных и лимфоидных клеток увеличено. Иногда костный мозг «пустой» - панмиелофтиз. Нарушения кроветворения отражаются на состоянии всех других органов и систем. Так, атрофические изменения развиваются в органах эндокринной системы: надпочечниках, яичниках, гипофизе - обусловленные, вероятнее всего, выраженной гипоксией.

*Классификация апластических анемий:*

Наследственные апластические анемии.

Наследственная апластические анемии с тотальным поражением гемопоэза:

наследственная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони);

наследственная семейная гипопластическая анемия с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена-Дамешека).

Наследственная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Даймонда-Блекфена).

Приобретенные апластические и гипопластические анемии.

С общим поражением гемопоэза: острая, подострая, хроническая.

С избирательным поражением эритропоэза - парциальная; чистая приобретенная красноклеточная гипопластическая анемия.

По тяжести апластические анемии делятся на тяжелые, при которых количество гранулоцитов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , а ретикулоцитов  $< 1\%$ ; в костномозговом пунктате мало клеток; негемопоэтические клетки составляют  $> 65\%$ . Формы с лучшими показателями относятся к нетяжелым. По числу нейтрофилов различают очень тяжелую

форму, когда количество нейтрофилов  $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ , и умеренно тяжелую, когда количество нейтрофилов варьирует в пределах  $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

*Анемия Фанкони.* У детей имеются дефекты развития костной ткани (отсутствие лучевой кости, I пальца кисти руки, косорукоость и др.); наблюдаются микрофтальмии, врожденные пороки сердца, аномалия почек и др. Заболевание проявляется обычно с 4-10 лет или ранее. Жалобы на общую слабость, головную боль, склонность к простудным заболеваниям. Печень, селезенка, лимфатические узлы не увеличены. В анализе крови: анемия нормохромного типа, анизоцитоз со склонностью к макроцитозу; иногда - шизоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов; количество ретикулоцитов сначала увеличено до 2,5%, однако остается неадекватным тяжести анемии; в дальнейшем развивается ретикулоцитопения вплоть до их полного отсутствия. Возможен умеренный гемолиз, преимущественно скрытый, без гипербилирубинемии и спленомегалии, но с наличием ретикулоцитоза; выраженная лейкопения, тромбоцитопения; СОЭ увеличена до 65-80 мм/ч. Пунктат костного мозга малоклеточный, что подтверждается и при трепанобиопсии. В миелограмме повышено содержание плазматических клеток, липофагов, пигментофагов. Количество недифференцированных клеток остается в норме. Содержание клеток гранулоцитарного ростка значительно снижено, а процентное содержание лимфоцитов, напротив, увеличено. Количество эритрокариоцитов вначале увеличено с наличием мегалобластоподобных элементов, а затем постепенно редуцируется. Течение болезни хроническое; продолжительность жизни от 1 до 18 лет; смерть наступает от кровотечения, случайных инфекций.

*Анемия Эстрена-Дамешека.* Наследственная анемия с панцитопенией без врожденных аномалий развития. Клинико-гематологически анемия аналогична таковой при анемии Фанкони, но в отличие от последней не сопровождается аномалиями развития. Больные чаще всего умирают от присоединения инфекции.

*Анемия Даймонда-Блекфена* характеризуется избирательным поражением эритропоэза; иногда сопровождается поражением скелета и глаз. В клинике характерно отсутствие кровоточивости. При осмотре обращает на себя внимание сероватый оттенок кожи, а также гепато- и спленомегалия вследствие гемосидероза. В общем анализе крови выявляют тяжелую пластическую или гипопластическую анемию. Содержание гемоглобина снижается до 14 г/л; количество лейкоцитов и тромбоцитов остается в норме, однако при гиперспленизме эти показатели тоже снижаются. В миелограмме уже в начале заболевания содержание эритрокариоцитов уменьшено; соотношение лейкоцитов/эритроцитов при анемии Даймонда-Блекфена резко увеличивается -

до 100:1 (в норме 3÷4:1). Количество клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков остается в норме; выражена клеточная дегенерация.

Течение болезни хроническое, большинство больных погибают до пубертатного периода, лишь изредка достигая возраста 20 лет.

*Острая апластическая анемия.* Начало бурное, резко выражен геморрагический синдром (носовые, кожные, кишечные, почечные кровотечения). Высокая лихорадка обусловлена присоединением некротических процессов (ангина, деструктивная пневмония и др.). В течение нескольких дней развивается панцитопения, достигающая крайней степени. В миелограмме наблюдается задержка созревания клеток гранулоцитарного ростка, мегакариоциты отсутствуют, количество эритрокариоцитов резко уменьшено. В дальнейшем развивается редукция всех ростков кроветворения с нарастанием количества ретикулярных клеток, плазмоцитов, относительным лимфоцитозом. Смерть наступает через 4-8 нед. от начала заболевания.

Подострая форма апластической анемии отличается более медленным развитием цитопенического синдрома, менее выраженной кровоточивостью; продолжительность жизни - от 3 до 13 мес.

*Хроническая гипопластическая анемия* начинается постепенно; сначала появляются астенический синдром, головокружение, бледность кожных покровов, нерезко выраженный геморрагический синдром. Размер селезенки остается в норме; периферические лимфатические узлы могут быть увеличены за счет воспалительного процесса (например, при ангине увеличиваются подчелюстные лимфатические узлы). Анемия имеет гипопластический характер, но по мере ее прогрессирования становится апластической. Ретикулоцитоз свидетельствует о скрытом гемолизе. Содержание лейкоцитов умеренно снижено за счет гранулоцитов; наблюдается тромбоцитопения. Постепенно панцитопения становится выраженной. Общая клеточность в пунктате костного мозга или уменьшена, или остается в норме; содержание гранулоцитов умеренно снижено с задержкой их созревания; эритропоэз может быть «раздражен»; количество мегакариоцитов уменьшено, а содержание лимфоцитов, плазматических клеток, клеток стромы костного мозга, напротив, увеличено.

Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще развивается у взрослых людей; провоцируется инфекционными процессами. Течение хроническое; иногда наступает длительная ремиссия (несколько лет); рецидив может быть спровоцирован стрессовой ситуацией или случайной инфекцией, даже спустя много лет после мнимого выздоровления.

Дифференциальный диагноз апластической анемии проводят с лейкозами, протекающими с цитопенией, с агранулоцитозом, аутоиммунной тромбоцитопенией, гиперспленизмом. При лейкозах обычно увеличена



селезенки; в пунктате костного мозга повышена клеточность, увеличено количество бластных элементов, что нехарактерно для апластической анемии. При агранулоцитозе нет анемии и тромбоцитопении; в миелограмме уменьшено количество клеток гранулоцитарного ростка, но сохранен мегакариоцитоз. Гиперспленизм встречается при циррозе печени, тромбофлебитической селезенке, болезнях накопления (болезнь Гоше и др.). При заболеваниях печени наблюдается желтушность (чаще - выраженная) кожных покровов за счет поражения ее ткани; выявляются синдромы цитолиза, холестаза, печеночноклеточной недостаточности, что не характерно для апластической анемии. При посттромбофлебитической селезенке она увеличена; при пальпации резко болезненна; при аускультации можно иногда определить над нею шум трения брюшины; пунктат костного мозга - клеточный с задержкой созревания клеток гранулоцитарного ростка; содержание мегакариоцитов остается в норме, но нарушена отшнуровка тромбоцитов. Болезнь Гоше может сопровождаться цитопенией, при объективном исследовании - выраженная спленомегалия; редко наблюдается геморрагический синдром; в пунктате костного мозга и селезенки находят специфические клеточные элементы (клетки Гоше) при сохраненной клеточности костного мозга.

План обследования больного с апластической анемией:

1. Общий анализ крови с определением ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита.
2. Определение группы крови и резус-принадлежности.
3. Миелограмма из 3 точек и трепанобиопсия с цитогенетическим анализом при подозрении на врожденную форму апластической анемии.
4. Определение антител к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, содержания иммуноглобулинов, реакции бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинины.
5. Биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции; гаптоглобин; фетальный гемоглобин; общий белок и протеинограмма; активность АЛТ, АСТ, уровень сывороточного железа.
6. Рентгенограмма черепа, запястий, грудной клетки (для исключения тимомы);
7. Консультация ЛОР-врача, стоматолога.
8. УЗИ внутренних органов.
9. Обследование членов семьи при подозрении на врожденный характер апластической анемии.
10. Миелограмма в динамике для исключения лейкоза, миелодиспластического синдрома.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ НЕЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ**

**Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Хронический колит – одно из наиболее распространенных заболеваний детского возраста, в основе которого лежит сочетание элементов воспаления и дистрофии слизистой оболочки с функциональными расстройствами толстой кишки. Это заболевание составляет около 10% всей хронической патологии органов пищеварительной системы, а распространенность – от 5 до 12 случаев на 1000 детей.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные хроническим воспалительным заболеваниям толстой кишки, сложная проблема хронического колита остается актуальной. Длительное время этим термином обозначались самые разнообразные патологические состояния кишечника, что было связано с отсутствием достаточно четких представлений о сущности заболевания. С позиций современных представлений хронический неязвенный колит следует рассматривать как клинко-морфологический феномен, характеризующийся свойственным заболеваниям кишечника болевым и диспептическим синдромами с морфологически определяемыми признаками дистрофии эпителия, уменьшением глубины крипт и развитием лимфоплазматической инфильтрации разной степени выраженности. Однако, несмотря на вполне определенные изменения слизистой оболочки толстой кишки, свойственные хроническому колиту, этот диагноз в последние годы был практически вытеснен из клинической практики. Это связано, по-видимому, с чрезмерным увлечением диагнозом синдром раздраженного кишечника, который имеет много общих признаков с хроническим неязвенным колитом, но проявляется преимущественно нарушениями моторики толстой кишки и не обусловлен морфологическими изменениями ее слизистой оболочки. Способствовало этому обстоятельству и то, что в МКБ-10 под воспалительными заболеваниями толстой кишки подразумеваются лишь неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, тогда как хронический колит в нашем понимании (неспецифический, неязвенный, спастический и т.д.) отсутствует и подменяется диагнозом синдром раздраженного кишечника. С такой постановкой вопроса трудно согласиться прежде всего потому, что хронический неязвенный колит, как указывалось выше, имеет четкую морфологическую характеристику.

В МКБ-10 хронический неязвенный колит занимает скромное место в рубрике K52.9 – «Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный», что

вряд ли следует считать правильным, поскольку хронический неязвенный («неуточненный») колит, по крайней мере в педиатрической практике, встречается достаточно часто. Тем не менее, как уже упоминалось, в последние годы диагноз хронического неязвенного колита устанавливается редко, что в немалой степени связано с мнением, что при синдроме раздраженного кишечника (K58 по МКБ-10) могут иметь место катаральные, начальные, преходящие, обратимые изменения слизистой оболочки толстой кишки. Однако, во-первых, подавляющее большинство случаев хронического неязвенного колита, как показывают наши исследования, носят атрофический характер, и, во-вторых, даже катаральные и преходящие изменения токсического или аллергического происхождения все-таки являются отражением морфологического субстрата воспаления. Поэтому синдром раздраженного кишечника и хронический неязвенный колит необходимо различать, что безусловно требует клинико-морфологической характеристики каждого заболевания, тем более, что в происхождении хронического неязвенного колита также значительную роль играют моторные нарушения

**Классификация** хронического неспецифического неязвенного колита у детей, разработанная нами совместно с кафедрой патологической анатомии ХМАПО (зав. проф. В.Д.Садчиков) с учетом этиологии заболевания, факторов, которые могли бы способствовать его развитию, наличия сопутствующих заболеваний, характера течения, преимущественной локализации воспаления, состояния кишечной моторики, стадии процесса, эндоскопических и гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки способствует пониманию сущности хронического неспецифического неязвенного колита у детей.

Рабочая классификация хронического неспецифического неязвенного колита у детей.

**I. Этиология:**

алиментарный; инфекционный или паразитарный; при экзогенных и эндогенных интоксикациях (отравления, лекарственные воздействия), при эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, микседема); при заболеваниях ЦНС (детский церебральный паралич, миастения).

**2. Морфология:**

а/ эндоскопия – катаральный, катарально-фолликулярный, эрозивный;  
б/гистология – без атрофии, с атрофией – начальный, умеренно выраженный, выраженный; неактивный; активный – с низкой активностью, с умеренной активностью, с выраженной активностью.

**3. Локализация** – проктит, сигмоидит, трансверзит, панколит.

**4. Тяжесть течения** – лёгкое, средней тяжести, тяжёлое.

5. Фаза течения – обострение, неполная клиническая ремиссия, полная клиническая ремиссия, клинико-эндоскопическая (гистологическая) ремиссия.
6. Моторика толстой кишки: гиперкинезия -гипертония, гиперкинезия-гипотония, гипокинезия – гипотония, гипокинезия-гипертония.

При определении *этиологии* заболевания следует иметь в виду, что в большинстве случаев на организм ребёнка действует не один, но комплекс факторов, однако в каждом конкретном случае следует попытаться выделить ведущий из них. Как показывают наши наблюдения, ведущим фактором нередко является нарушение режима и характера питания, т.е. алиментарный фактор. Это подтверждается тем, что значительное количество детей с хроническим колитом, как показывают наши наблюдения, находились на искусственном вскармливании (нередко с периода новорождённости). К этому следует добавить и раннее смешанное вскармливание (по сути дела – искусственное), удельный вес которого в группе наблюдаемых больных также достаточно высок. В более старшем возрасте нерациональное питание наблюдается более чем у 70% детей. Оно заключается как в нарушениях режима (беспорядочный приём пищи, часто еда всухомятку, обильная еда на ночь, поспешность во время еды), так и в характере пищи (несбалансированность по основным пищевым ингредиентам, избыточно жирная или острая пища, злоупотребление сладостями, увлечение газированными напитками и т.д.). Как правило, нарушения режима и характера питания сочетаются

Существенное место в этиологии хронического неспецифического неязвенного колита играют перенесенные кишечные инфекции и паразитарные инвазии: перенесенные дизентерия, сальмонеллёз, но чаще этиология острого кишечного расстройства оказывается нерасшифрованной. Однако начало постоянных болезненных проявлений – чаще всего нарушений стула и болей в животе – связывается с перенесенной кишечной инфекцией. У многих детей имеют место паразитарные заболевания (лямблиоз) и глистные инвазии, роль которых в происхождении хронического колита также представляется несомненной. Подтверждением роли микробной флоры является также дисбактериоз кишечника, отмечаемый практически у всех больных хроническим неязвенным колитом.

Алиментарный и инфекционный факторы, на наш взгляд, являются ведущими в возникновении заболевания. Патологический процесс, по-видимому, реализуется с помощью двух основных механизмов: а/ алиментарного, приводящего к нарушениям моторики толстой кишки с последующим развитием воспалительного процесса и б/ непосредственного

воздействия инфекционного и паразитарного факторов на слизистую оболочку толстой кишки с развитием дисбиоза, воспалительного процесса и последующими нарушениями моторики кишки. Нарушения режима и характера питания, двигательные расстройства толстой кишки, перенесенные кишечные инфекции и связанный с ними дисбиоз, которые нередко между собой сочетаются, являются основными факторами, играющими роль не только в этиологии, но и патогенезе хронического неспецифического неязвенного колита.

Несомненно имеют место и факторы, способствующие реализации воспалительного процесса и важнейшим из них, как показывают наши наблюдения, является психогенный. Целенаправленный индивидуальный опрос родителей выявил частые проявления вегето-сосудистой дистонии, склонность к невротическим (депрессивным или ипохондрическим) состояниям. Несмотря на относительность подобных сведений, имеются основания полагать, что отягощённая наследственность по состоянию центральной и вегетативной нервной системы играет определённую роль в формировании хронического неязвенного колита. Роль психогенных факторов подтверждается тем, что многие дети, больные хроническим неязвенным колитом, характеризуются неуверенностью, тревожностью, склонностью к агрессивным реакциям, повышенной внушаемостью, эмоциональной неустойчивостью. Подобная настроенность безусловно способствует развитию нарушений моторики толстой кишки, однако, как показывают многочисленные исследования, психогенные факторы играют ведущую роль в развитии синдрома раздражённого кишечника и лишь опосредованно – воспалительного процесса; поэтому мы не сочли возможным включать психогенный фактор в число этиологических при хроническом неспецифическом неязвенном колите и склонны рассматривать его как способствующий.

Среди способствующих факторов следует отметить также малоподвижный образ жизни, в том числе уклонение от уроков физической культуры и злоупотребление компьютерными играми или телевизионными передачами.

Определенную роль играют вредные привычки – постоянное жевание резинки, курение, не говоря уже об употреблении алкоголя и вдыхании одурманивающих веществ, на которые, хотя эти сведения нельзя считать полными, указывают некоторые родители и дети.

**Патогенез** хронического неязвенного колита во многом связан с нарушениями биоценоза кишечника. Бактериальные аминокислоты – метаболиты индол и скатол – имеют патогенетическое значение в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника. В результате

жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов увеличивается количество гистамина, что влечет за собой сенсibilизацию организма, ослабление клеточной и гуморальной защиты. Обладая хорошей способностью адаптироваться в условиях окружающей среды, условно-патогенные микроорганизмы создают конкуренцию нормальной микрофлоре кишечника. Дефицит бифидо-флоры влечет за собой нарушение процессов переваривания, всасывания, усвоения питательных веществ. Большое значение в патогенезе хронического неязвенного колита имеют нарушения нервной регуляции кишечника. В основе этих явлений лежит как ослабление тормозящих влияний коры головного мозга на нижележащие отделы при значительном снижении реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы, так и увеличение содержания в крови биологически активных веществ – серотонина и гистамина.

Несомненную роль играют также нарушения иммунологической реактивности организма. При увеличении уровня иммуноглобулинов в крови больных обнаруживаются кишечные аутоантитела. Это свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания имеет место сенсibilизация к собственным тканевым антигенам. Изменения иммунобиологических свойств макроорганизма ведут к расстройствам симбиотных отношений организма и кишечной микрофлоры, что, в свою очередь, способствует иммунологическим сдвигам.

Значительные изменения происходят в системе кровообращения: нарушается проницаемость кровеносных сосудов, развиваются признаки ДВС-синдрома – активация свертывающей системы крови и образование микротромбов, что приводит к нарушению кровообращения и образованию эрозивных дефектов слизистой оболочки кишки.

Факторами риска трансформации синдрома раздраженного кишечника в хронический колит являются: продолжительность заболевания более пяти лет, нарушения микроэкологического статуса толстой кишки с обильным ростом условно-патогенной флоры, снижение уровня иммуноглобулина А, увеличение количества недифференцированных О-лимфоцитов, изменение соотношения активности процессов перекисного окисления липидов и антиперекисной защиты.

Что касается хронического неспецифического неязвенного колита, возникающего на фоне токсических или токсикометаболических воздействий (отравления никотином, свинцом, морфином), при некоторых эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, микседема) или заболеваниях центральной нервной системы (миастения, детский церебральный паралич), то они носят вторичный характер и в педиатрической практике не являются частыми, но закономерно

развиваются в перечисленных случаях вследствие нарушений моторики либо токсического воздействия на слизистую оболочку толстой кишки.

**Клиника.** Многоплановость патогенетических звеньев развития заболевания определяет и своеобразие клинической картины заболевания. Хронический колит у детей отличается неспецифичностью (хронический неспецифический неязвенный колит), протекает у детей чаще со скудной клинической симптоматикой, особенно на ранних этапах развития заболевания, и характеризуется длительным, склонным к рецидивированию течением, что создает определенные трудности своевременной диагностики. Для обострения хронического колита характерно изменение самочувствия больного, появление или усиление симптомов хронической интоксикации: повышенной утомляемости, сниженного аппетита, головной боли, субфебрилитета.

Одновременно отмечается болевой синдром, который в большинстве случаев носит смешанный характер и характеризуется наличием разнообразных болей, но все же превалируют ноющие боли, усиливающиеся перед или во время акта дефекации. Значительная часть детей связывает появление или усиление боли с приемом пищи – чаще через 1,5-2 часа после еды, но некоторые дети отмечали появление боли во время или сразу после еды; такая боль нередко сочеталась с метеоризмом. Дефекация или отхождение газов приводили к уменьшению или даже ликвидации болевого синдрома. При всем разнообразии наиболее объективно болевой синдром при хроническом неспецифическом неязвенном колите можно охарактеризовать как ноющие, часто связанные с приемом пищи, усиливающиеся перед или во время акта дефекации и уменьшающиеся после отхождения кала и газов боли.

Наряду с абдоминальной болью отмечаются нарушения ритма дефекации и изменение характера каловых масс, причем достоверно превалируют явления запора. В большинстве случаев запор протекает в легкой форме: задержка стула составляет не более 24 часов, что можно также расценить как склонность к запору или даже индивидуальные особенности организма ребенка, если бы не наличие других жалоб и болезненных проявлений. В выраженных случаях стул отсутствует в течение 48-72 часов, причем у некоторых детей получить стул удается только после клизмы или направленного применения слабительного средства. Сформировавшаяся фекалома носит разнообразный характер (бристольская шкала) – от овечьего кала до плотной толстой фекаломы, иногда превышающей размеры нормального анального отверстия и требующая для своего удаления значительных усилий (натуживание) больного ребенка. Неустойчивый стул или смена запора поносом встречается лишь у небольшого количества детей. Примесь слизи к каловым массам отмечается у каждого четвертого ребенка.

В той или иной степени выражены признаки невротических расстройств, вегетативной дисфункции – раздражительность, нарушения сна, повышенная утомляемость, слабость, головная боль, лабильность пульса, нарушения дермографизма.

При осмотре детей обращают внимание на явления выраженной хронической интоксикации, обложенность языка. Живот часто вздут, при пальпации болезнен в области сигмовидной и нисходящего отдела ободочной кишки, что связано с преимущественно левосторонней локализацией воспалительного процесса. Часто пальпируется спазмированная и болезненная сигмовидная кишка, урчание при этом обычно отсутствует. Кроме болезненности по ходу толстой кишки, иногда отмечаются положительные симптомы Образцова (появление выраженного шума плеска в илеоцекальном углу при глубокой пальпации, что свидетельствует о преимущественном его поражении и скоплении жидкости в растянутых петлях слепой и подвздошной кишок; Герца (ребром левой кисти врач пережимает в поперечном направлении слепую кишку на границе с восходящим отделом ободочной, одновременно пальцы правой руки надавливают на слепую кишку в направлении сверху вниз; при этом улавливается шум переходящего в тонкую кишку газа; «воздушного столба» (быстрое надавливание на область левого (селезеночного) изгиба ободочной кишки при одновременном пережатии сигмовидной вызывает иррадиацию боли в область поперечного отдела ободочной и слепой кишок. Симптомы Образцова и «воздушного столба» положительны обычно при правостороннем колите, симптом Герца свидетельствует о недостаточности илеоцекального клапана.

Особенности клинических проявлений при хроническом колите у детей во многом определяются характером нарушений моторики толстой кишки – при гиперкинезии обычно преобладают явления спастического колита, при гипокинезии – гипотонического или атонического.

Протекает хронический язвенный колит длительно, волнообразно, с чередованием периодов обострений и ремиссий. Существенное влияние на характер клинической картины заболевания оказывает сочетанная патология органов пищеварения, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

**Диагностика.** Диагноз хронического неспецифического неязвенного колита должен основываться на результатах эндоскопического и (или) морфологического исследований. В педиатрической практике чаще используется эндоскопическое исследование, причём методом выбора является ректороманоскопия, а не колонофиброскопия, т.к. первая легче переносится детьми, не требует анестезии, может проводиться в условиях поликлиники и оказывается вполне достаточной для решения основного вопроса – наличие или



отсутствие воспалительных изменений толстой кишки. Если к этому добавить, что результаты ректороманоскопии и эндоскопии совпадают более, чем у 90% детей, становится очевидным, что именно эндоскопия является методом выбора при диагностике хроническом неспецифическом неязвенном колите. В то же время следует иметь в виду, что морфологическое исследование более информативно, т.к. позволяет определить как степень выраженности воспалительного процесса, так и его активность. В спорных случаях именно морфологическое исследование позволяет верифицировать диагноз хронического неязвенного колита или отклонить его.

При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка толстой кишки выглядит отечной, с явлениями гиперемии; сосудистый рисунок смазан или перестроен, на стенках кишки отмечаются наложения светлой слизи, что соответствует явлениям катарального проктосигмоидита.

При катарально-фолликулярном проктосигмоидите слизистая оболочка на всем протяжении ярко красного цвета с сохраненными световыми бликами. Слизистый рисунок смазан, а местами полностью отсутствует из-за выраженных явлений отека и гиперемии. На стенках кишки видны многочисленные увеличенные фолликулы.

Эрозивный колит характеризуется наличием на воспаленной слизистой оболочке эрозивных дефектов неправильной формы до 5 мм в диаметре, обычно в сочетании с мелкоточечными геморрагиями.

Наиболее существенными характеристиками при морфологическом исследовании являются три основных признака - атрофия слизистой оболочки, особенности распространения её в собственной пластинке воспалительного инфильтрата и активность воспалительного процесса, что находит отражение в классификации.

При хроническом колите без атрофии слизистой оболочки толщина ее в гистологических препаратах составляет не менее 0,39 мм, относительная площадь кишечных крипт - не менее 66%. Покровный эпителий – высокий, цилиндрический с небольшими участками уплощения. Отмечается уменьшение количества бокаловидных клеток с умеренным снижением их секреторной активности: секреторные вакуоли обычно занимают не более половины площади цитоплазмы. Структура кишечных крипт сохранена. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация, имеющая преимущественно диффузный характер и распространяющаяся на различную глубину слизистой оболочки. Значительно реже воспалительная инфильтрация носит очаговый или в одних участках – очаговый, а в других – диффузный характер.

При хроническом колите с атрофией слизистой оболочки отмечается уменьшение ее толщины меньше 0,39 мм и относительной площади кишечных крипт менее 66%. При этом всегда имеет место уплощение покровного эпителия с уменьшением в нем количества бокаловидных клеток и резким снижением их секреторной активности. Кишечные крипты, как правило, укорочены, в глубоких отделах их наблюдается нарастание количества индифферентных клеток с вытеснением бокаловидных и каемчатых колоноцитов. Собственная пластинка слизистой оболочки в большинстве случаев покрыта лимфоидно-плазмочитарными элементами.

Активность воспалительного процесса определяется по наличию сегментно-ядерных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки, а также в эпителиальном пласте, выстилающем поверхность слизистой оболочки и формирующем кишечные крипты. Если в эпителиальном пласте и в воспалительном инфильтрате выявляются рассеянные поодиночке сегментно-ядерные лейкоциты, активность хронического колита оценивается как слабо выраженная (+); при формировании на этом фоне сегментно-ядерными лейкоцитами скоплений в виде небольших групп – как умеренно выраженная (++); при образовании внутриэпителиальных микроабсцессов с фокальным разрушением эпителиального пласта и/или при накоплении сегментно-ядерных лейкоцитов в просвете кишечных крипт – как выраженная (+++).

Оценка моторики толстой кишки обычно ограничивается состоянием кинетики – гипомоторная (гипокинетическая), гипермоторная (гипокинетическая) или смешанная дискинезия. Однако такая оценка часто оказывается недостаточной, т.к. не включает характеристику исходного тонуса кишки (гипотония, гипертония, нормотония). Поскольку двигательные расстройства толстой кишки носят обычно сочетанный характер в виде различного рода дискинезий и дистоний, целесообразно выделить четырёх основных типов двигательных нарушений, отражающих как состояние кинетики, так и тонуса толстой кишки. Такой подход делает более обоснованным назначение прокинетики при замедлении двигательной функции и ослаблении тонуса кишки и кишечных спазмолитиков при усилении моторики и кишечной гипертонии.

Известное представление о характере моторики толстой кишки можно получить при проведении ирригографического исследования. Обычно отмечается прерывистое, неравномерное, иногда болезненное заполнение толстой кишки, спастическая ее гаустрация, чередование участков кишечника с пониженным и повышенным тонусом, суженных и расширенных. Опорожнение кишки недостаточное и неравномерное при отсутствии изменений рельефа

слизистой оболочки. Возможности рентгенологического исследования в диагностике колита невелики, так как трактовка изменений рельефа слизистой оболочки кишки часто затруднена; кроме того они могут иметь чисто функциональную природу.

Более достоверные данные о характере моторики толстой кишки можно получить при проведении электроколографического исследования. Метод основан на регистрации колебаний электрического потенциала в мышцах кишечной стенки. В педиатрической практике обычно применяют метод внешней регистрации биотоков при отведении их с передней брюшной стенки. Электроколография проводится утром через 1-2 часа после обычного завтрака. Больной укладывается на кушетку. Тщательно обезжиривается кожа и электроды в местах их наложения. Активный электрод накладывается на поверхность тела в месте проекции отделов толстой кишки; исследуется моторная функция слепой, ободочной и сигмовидной кишок. Неактивный электрод накладывается на нижнюю треть правой голени и записывается электрическая активность мышц толстой кишки на каждом отделе на протяжении 30 минут. При оценке данных электроколограммы учитывается общий характер кривой, частота перистальтического и тонического компонентов, амплитуда зубцов в милливольтках, ритм сокращений. При нормокинетическом типе электроколограммы вольтаж зубцов составляет 0,10-0,12 мВ при записи биотоков слепой кишки; 0,19-0,21 мВ – поперечно-ободочной и 0,24-0,26 мВ – сигмовидной кишки. При гиперкинетическом типе вольтаж кривой превышает указанные величины, при гипокинетическом – регистрируются более низкие биопотенциалы.

Рядовым исследованием при хроническом неязвенном колите является копрологическое. При обострении левостороннего колита (проктосигмоидита) в кале выявляется повышенное содержание слизи, обнаруживаются в значительном количестве лейкоциты, кишечные эпителиальные клетки, а иногда и эритроциты. При правостороннем колите в фекалиях возрастает содержание иодофильной флоры, появляются перевариваемая клетчатка, внутриклеточный крахмал. Известные представления о наличии воспалительного процесса можно получить при исследовании уровня растворимого белка в кале (реакция с уксусной и трихлоруксусной кислотой – Трибуле-Вишнякова).

Бактериологическое исследование кала выявляет различной степени выраженности явления кишечного дисбиоза.

Дифференцируется хронический неязвенный неспецифический колит с синдромом раздраженного кишечника и так называемой «воспалительной

болезнью кишечника», куда включают прежде всего неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

Прогноз заболевания в большинстве случаев благоприятный, оно обычно приобретает хроническое течение с преобладанием периодов ремиссии. В то же время в периоде обострения ребенок испытывает значительные неудобства, качество жизни безусловно страдает, что определяет необходимость тщательного базисного и противорецидивного лечения больного.

**Лечение** больных хроническим неспецифическим неязвенным колитом должно быть комплексным, дифференцированным и включать диетотерапию, медикаментозную терапию, местные ректальные процедуры, а также физио- и бальнеолечение.

В периоде обострения заболевания существенное значение имеет щадящая диета. Основной задачей диетического питания является щажение слизистой оболочки кишечника с целью ослабления воспалительных и дистрофических изменений и нормализации основных функций кишечника. В периоде обострения назначается дробное питание 6-8 раз в сутки.

При склонности к поносу рекомендуется диета №4 и ее варианты (4б, 4в), со строгим ограничением механических и химических раздражителей: белые сухари, обезжиренные некрепкие мясные и рыбные бульоны, мясо и рыба в паровом рубленном виде, протертые каши, нежирный творог, кисели. В связи с наличием метеоризма исключаются (или строго ограничиваются) молоко и другие плохо переносимые больным продукты. По мере улучшения состояния больного питание расширяется. В периоде ремиссии диета остается химически щадящей, но принцип механического щажения исключается.

При преобладании запора рекомендуются продукты, богатые пищевыми волокнами: овощи (свекла, морковь, тыква), чернослив, абрикосы в отварном и свежем виде, овощные и фруктовые соки, компоты из сухофруктов, пшеничные отруби. В периоде ремиссии целесообразно назначать общий стол с исключением жирного мяса, острых и соленых блюд, экстрактивных веществ, сдобного теста.

Медикаментозный комплекс назначается с учетом характера воспалительных изменений, вида дисбиоза, моторно-эвакуаторных нарушений.

В периоде обострения, при сочетании воспаления с выраженными явлениями кишечного дисбиоза, который обычно предшествует хроническому неязвенному колиту и сопровождает его, приходится прибегать к назначению антибактериальной терапии, которая обычно проводится короткими курсами. Используются антибиотики (ампициллин, эритромицин), плохо всасываемые в кишечнике сульфаниламидные препараты (фталазол, сульгин), производные 8-оксихинолина (интестопан, нитроксалин, мексоформ), нитрофураны

(фуразолидон, фурагин), налидиксовая кислота (невиграмон, неграм). Широкое распространение получили препараты группы салазосульфамида – сульфазалин, салазопиридазин, салодифальк), обладающие противовоспалительным, антибактериальным, противоаллергическим эффектом. Однако при их назначении следует иметь в виду возможное побочное действие (у 3-4% больных), обусловленное токсическим воздействием на ткани. Это определяет необходимость тщательного контроля лечения с учетом фармакокинетики препаратов.

При выборе препаратов учитывается характер кишечного дисбиоза: при стафилококковом дисбиозе показаны препараты нитрофуранового ряда, при дисбиозе, связанном с увеличением патогенных штаммов кишечной палочки, а также протейном дисбиозе – налидиксовая кислота. Нитрофурановые препараты можно комбинировать с большинством антибиотиков, что позволяет снизить дозы каждого из этих средств. При необходимости антибиотики можно сочетать с салазопрепаратами, но сочетать антибиотики с производными 8-оксихинолина нерационально.

Одновременно с антибактериальной терапией проводится коррекция кишечного дисбиоза. В последние годы предпочтение препаратам, сочетающим свойства пробиотиков и пребиотиков (бифи-форм комплекс)

Существенную роль при лечении хронического колита занимают послабляющие или, напротив, закрепляющие средства. При необходимости назначения послабляющих препаратов следует предпочесть слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого (ламинарид, дуфалак, фильтрум, пищевые отруби). Содержащиеся в них гидрофильные вещества ускоряют пассаж содержимого по кишечнику, увеличивая массу кала. Не рекомендуются слабительные препараты, усиливающие моторику кишки и тормозящие абсорбцию воды и солей из кишечника (антрагликозиды, производные фенолфталейна, касторовое масло, солевые слабительные). Симптоматические антидиарейные препараты следует назначать с учетом механизма действия каждого из них: снижающие тонус и перистальтику кишечника (имодиум), обладающие преимущественно вяжущим действием (таннакомп), преимущественно адсорбирующим и обволакивающим действием (смекта, мультисорб).

При болях в животе, обусловленных явлениями гипермоторики кишечника и связанным с этим спазмом, прибегают к назначению кишечных спазмолитиков – риабал, дуспаталин, метеоспазмил. Последние два препарата назначаются детям школьного возраста, риабал можно применять уже на первом году жизни ребенка, преимущественно при преобладании запора.

Воспалительные изменения слизистой оболочки толстого кишечника, а также связанное с этим снижение процессов переваривания и всасывания приводят к развитию полигиповитаминоза, в связи с чем показано включение в лечебный комплекс витаминотерапии (группа В, С, фолиевая и никотиновая кислота).

Местная терапия при хроническом колите включает применение клизм и свечей, оказывающих противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки в пределах аноректальной области. В прямую и сигмовидную кишку вводят вяжущие и адсорбирующие вещества (крахмал, ромашка, раствор танина), антиспастические (атропин, экстракт белладонны), антисептические (растворы фурациллина, колларгола, протаргола, риванола, калия перманганата), антибактериальные (энтеросептол). По показаниям в микроклизмах можно вводить также различные жиры (рыбий жир, растительное масло), витамин А, метилурацил. Лечебные клизмы назначают по 1-20 на курс лечения, объемом 2-50 мл, температурой 38-40°.

Для уменьшения спазма кишок и болевых ощущений в заднем проходе используют ректальные свечи, которые вводятся в задний проход обычно на ночь или утром перед стулом. Используют обычно готовые препараты противогеморроидальных свечей – анузол, бетиол и др.

При осложнении колита сфинктеритом, существенно ухудшающим самочувствие детей, местно применяют противовоспалительные мази. Наряду с официальными, может быть рекомендована мазь следующего состава: бензонафтол 3,0 г, цинка оксид 2,5 г, крахмал 2,5 г, сульфадимезин 3,0 г, натрия бикарбонат 2,0 г, димедрол 0,3 г, вазелин 25,0 г, ланолин 20,0 г.

При мацерации кожи вокруг анального отверстия вследствие упорных поносов назначается успокаивающая мазь: осажденная сера 4,0 г, салициловая кислота 1,0 г, бензойная кислота 8,0 г, парафин 30,0 г.

Наряду с медикаментозной терапией, используются физиотерапевтические процедуры, оказывающие противовоспалительное действие, способствующие ликвидации нарушенной моторики кишечника. Тепловые процедуры – аппликации на живот парафина, озокерита – улучшают кровоснабжение кишечника, уменьшают воспалительные явления слизистой оболочки. С помощью специального ректального наконечника применяется диатермия, нормализующая перистальтику кишечника и способствующая ликвидации болевого синдрома. В зависимости от типа моторных нарушений используются электрофорез грязевого раствора, а также лекарственных препаратов: при склонности к запорам с преобладанием спастического компонента используются холинолитики, а при гипотонии кишечника – препараты кальция.

Фитотерапия при хроническом неязвенном колите дифференцируется в соответствии с характером нарушения его деятельности (запор, понос) и типом моторики. Ее целесообразно использовать в периоде затухания воспалительного процесса, применяя сборы лекарственных растений, приведенные при изложении синдрома раздраженного кишечника.

Противовоспалительный эффект при колите достигается использованием зверобоя, тысячелистника обыкновенного, пустырника, спорыша, крапивы двудомной, пастушьей сумки, материнки. Для приготовления отвара берут 5 столовых ложек смеси трав на 1 литр воды, кипятят 3 минуты, настаивают 5 часов, процеживают и пьют по полстакана за 30 минут до еды 3 раза в день в течение месяца.

Вяжущими и противовоспалительными свойствами обладают отвары из плодов черники, черемухи, ольховых шишек, коры дуба, листьев шалфея, ромашки аптечной, которые назначают преимущественно при поносах. Обезболивающее и ветрогонное действие вызывают ягоды черной смородины, отвары ромашки, зверобоя, мяты перечной, спорыша, петрушки, укропа, ольховых шишек, пижмы, листьев подорожника большого, шалфея. Эти отвары назначают по 2 столовых ложки 3 раза в день. При запорах может быть использован также сырой картофельный сок, который готовят перед употреблением и принимают утром натощак и перед обедом по полстакана.

Использование в терапии разнообразных природных бальнеологических факторов при хроническом колите весьма целесообразно и находит широкое применение в педиатрической практике. Назначается бальнеолечение в фазе ремиссии или не ранее чем через 2-3 месяца после обострения заболевания. Прием минеральной воды способствует нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, улучшает процессы переваривания и всасывания, повышает секреторную функцию желез слизистой оболочки кишечника. Используются минеральные воды малой или средней минерализации, богатые сульфатом натрия и солями магния, оказывающие влияние на нервно-мышечный аппарат кишечника. При хроническом колите, сопровождающемся поносом, минеральные воды назначаются в уменьшенном количестве, 1-2 раза в день, обязательно в горячем виде. Прием теплой минеральной воды показан при хроническом колите, сопровождающемся спастическими запорами. При снижении моторной функции кишечника минеральную воду следует пить холодной, так как в этом случае она способствует стимуляции перистальтики кишечника.

Помимо лечебного питья минеральных вод при хроническом колите широко применяются ректальные процедуры в виде промывания кишечника, кишечного душа. Промывания кишечника способствуют удалению фекальных

масс, слизи, токсинов. Минеральная вода, действуя на слизистую оболочку и рецепторы дистального отдела кишечника, уменьшает воспалительный процесс, оказывает нормализующее влияние на кишечную микрофлору и моторно-эвакуаторную функцию. Противопоказаниями для проведения ректальных процедур являются повышенная ранимость слизистой оболочки прямой кишки, наличие трещин заднего прохода, эрозивный характер поражения слизистой оболочки.

В период стихания воспалительного процесса показана лечебная физкультура. При хроническом колите с запорами и преобладанием спазмов кишечника особое внимание уделяется выбору исходного положения (стоя на четвереньках, лежа на спине с согнутыми в коленях ногами). При пониженном тоне кишечника назначаются упражнения для мышц живота в различных исходных положениях.

Диспансеризация детей с хроническим неспецифическим неязвенным колитом предусматривает их учет по форме №30, систематическое активное наблюдение, противорецидивное лечение, создание условий, способствующих полному выздоровлению.

После выписки из стационара следует продолжить лечение витаминами (группа В, С, фолиевая кислота) в течение 3-4 недель. При сохранении явлений дисбиоза кишечника, как продолжение про- или пребиотической терапии, назначаются сборы лекарственных растений каждые 2 недели месяца в течение 3-х месяцев (со сменой сборов лекарственных растений). Минеральные воды с учетом функции кишечника используются до или после фитотерапии в течение месяца. Осенью и весной рекомендуются противорецидивные курсы лечения продолжительностью 1-1,5 месяца (диета, фитотерапия, минеральные воды, витамины).

Продолжительность диспансерного наблюдения – не менее 3-х лет от начала или последнего обострения заболевания. Санаторно-курортное лечение следует проводить в местных санаториях и на бальнеологических курортах Украины (Березовские минеральные воды, Моршин, Миргород, Трускавец и др.) в периоде ремиссии при отсутствии выраженной дисфункции кишечника.



## **СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

**Борисова Т.П.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Настоящая лекция посвящена одной из наиболее распространенных системных болезней соединительной ткани - системной красной волчанкой (СКВ). Это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Увеличение заболеваемости СКВ в последние годы, тяжелый характер течения, высокий процент инвалидизации и летальности определяют медицинскую и социальную значимость изучаемой проблемы.

**Эпидемиология.** Распространенность СКВ в различных регионах мира довольно широко варьирует и составляет от 10 до 20 случаев на 100 тыс. При этом около 15% всех больных СКВ заболевают в возрасте до 18 лет. Редкостью является развитие СКВ у детей моложе 8 лет. Максимум заболеваемости наблюдается в 12-14 лет. Соотношение девочек и мальчиков составляет 3:1 - 4,5:1. СКВ чаще встречается в городах, чем в сельских районах.

**Этиология** СКВ остается неясной. Имеется ряд косвенных подтверждений пусковой роли вирусов в развитии патологического процесса. Однако попытки выделить вирус из тканей больных СКВ не увенчались успехом. У пациентов нередко отмечают высокие титры антител к вирусу Эпштейна-Барра, ретровирусам и другим, включая антитела к участкам протеинов, гомологичным HLA-антигенам человека, при отсутствии явной инфекции, что позволяет предполагать их возможную роль в качестве триггеров СКВ. Вероятнее, повышенные титры АТ к вирусам — результат поликлональной активации В-клеток, а не свидетельство специфической роли вирусов в генезе заболевания.

В качестве косвенных свидетельств роли бактериальной инфекции рассматривают способность ДНК некоторых бактерий стимулировать синтез антиядерных аутоантител, нередкое развитие обострений СКВ после бактериальной инфекции и др.

В возникновении СКВ играют также роль генетические, эндокринные факторы, а также факторы окружающей среды. Так, показано не только увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием, но и повышение частоты других болезней соединительной ткани, а также различных иммунных нарушений у родственников. При СКВ чаще, чем в популяции, встречаются антигены HLA B8, DR2, DR3, а также селективные В-клеточные

аллоантигены. Генетической гетерогенностью объясняется клинический полиморфизм СКВ.

Значение гормонального фактора в развитии СКВ подчеркивается большей частотой заболеваемости лиц женского пола, чем мужского. Известно отрицательное влияние эстрогенов на течение СКВ и протективная роль андрогенов.

Среди факторов окружающей среды, способствующих возникновению СКВ, следует особо отметить ультразвуковое и ультрафиолетовое излучение, некоторые лекарственные препараты, оказывающие влияние через различные звенья иммунной системы.

В **патогенезе** СКВ ведущее место занимают иммунные механизмы, многие из которых остаются неясными. СКВ характеризуется изменениями практически всех иммунокомпетентных клеток. В основе развития патологических изменений лежит феномен патологической аутоиммунизации – неконтролируемой продукции антител к компонентам клеток, - что объясняется нарушением толерантности к собственным антигенам. Полагают, что аутоиммунные нарушения при СКВ обусловлены двумя взаимосвязанными процессами: поликлональной активацией В-лимфоцитов и антиген-специфической Т-зависимой стимуляцией синтеза аутоантител.

Увеличение количества В-клеток у больных СКВ коррелирует с наличием гипергаммаглобулинемии; кроме того, выявляется антиген-специфическая пролиферация или врожденный дефект определенных их подтипов, синтезирующих органонеспецифические аутоантитела. Обнаружены также разнообразные дефекты иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, которые приводят к нарушению их супрессорной активности и способствуют В-клеточной гиперактивности. Так, количество иммуноглобулинов, секретируемых В-клетками у больных с высокой степенью активности СКВ, в 50 раз превышает нормальные значения.

В основе патогенеза СКВ может лежать преобладание Th2-типа иммунного ответа, при котором снижается синтез ИЛ-2, интерферона-гамма и повышается уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, стимулирующих синтез антител.

Фундаментальным нарушением в иммунной системе у больных СКВ является дефект апоптоза.

СКВ характеризуется гетерогенным поликлональным аутоантительным ответом. Среди аутоантител наиболее специфичными для СКВ являются антинуклеарные антитела, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклео-протеиновые комплексы. Соединяясь с антигенами, они образуют иммунные комплексы, которые откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов многих

органов. Отложившиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая кинины, простагландины и другие повреждающие вещества.

Морфологический субстрат при СКВ характеризуется поражением соединительной ткани, ее клеточных элементов и межклеточных структур с развитием иммунокомплексного воспаления (мукоидное набухание, фибриноидные и пролиферативно-склеротические процессы), генерализованного поражения сосудов в основном микроциркуляторного русла (продуктивный и продуктивно-деструктивный васкулит), а также мышц, суставов, костей, сухожилий, сердца, легких, почек, ЦНС и др. В окрашенных гематоксилином пораженных тканях выявляются скопления пурпурного цвета аморфного внеклеточного материала (гематоксилиновые тельца), по-видимому, представляющего собой дегенеративные клеточные ядра.

Специфическими для СКВ являются следующие общие морфологические феномены: формирование богатого ядерным детритом и нуклеопротеидами фибриноида, ядерная патология (кариолизис, кариопикноз и кариорексис), образование гематоксилиновых телец и волчаночных клеток.

**Клиническая картина** характеризуется полиморфизмом симптомов или полисимптомностью (чрезвычайное многообразие и изменчивость клинических проявлений) ввиду возможности поражения практически всех органов и систем, однако их сочетание в каждом конкретном случае различное. Основными клиническими синдромами СКВ являются лихорадка, трофический, кожный, суставной, мышечный, сосудистый, церебральный, гемопатический (цитопении), серозиты, поливисцериты (кардит, пульмонит, нефрит, гепато- и спленомегалия). Частота встречаемости симптомов СКВ детском возрасте различна. Так, сыпь наблюдается у 70-90% больных, артрит – у 80-90%, поражение почек – у 60%, анемия, лейкопения, тромбоцитопения – у 50-75%, поражение сердца – у 25%, поражение ЦНС – у 15%.

Болезнь начинается со слабости, похудания, нарушения трофики, повышения температуры тела. Наблюдается различная температурная реакция от субфебрильной до высоких цифр, устойчивая к антибиотикам, но удивительно податливая лечению кортикостероидами. В последующем развиваются системные проявления с типичными признаками каждого синдрома. Дебютом СКВ может быть как поражение одного органа или системы, так и вовлечение в патологический процесс сразу нескольких органов.

Резкое похудание в сочетании с такими расстройствами трофики, как повышенное выпадение и ломкость волос вплоть до очагового или полного облысения, изменение ногтей и кожных покровов, создают своеобразный

общетрофический симптомокомплекс, диагностическое значение которого трудно переоценить.

Поражение кожи при СКВ весьма разнообразно и нередко имеет первостепенное диагностическое значение. Лишь у 10-15 % больных кожные изменения могут отсутствовать. У 20-25 % пациентов кожный синдром бывает начальным признаком болезни, у 60-70 % он появляется на разных этапах болезни. Выделяют более 28 вариантов кожных изменений при СКВ от эритематозного пятна до тяжелых буллезных высыпаний. Чаще всего кожные изменения при СКВ представляют изолированные или сливные эритематозные пятна различных очертаний и величины, отечные, резко отграниченные от окружающей здоровой кожи. Наблюдаются они обычно на лице, шее, груди, в области локтевых, коленных и голеностопных суставов. Считается патогномоничным расположение подобных очагов на носу и щеках с образованием фигуры бабочки. Реже наблюдается сосудистая (васкулитная) «бабочка» в виде нестойкого пульсирующего разлитого покраснения с цианотичным оттенком в средней зоне лица, усиливающегося при воздействии инсоляции, ветра, мороза и от волнения. Она почти неотличима от лихорадочной эритемы лица. Иногда «бабочка» имеет вид рожистого воспаления с выраженным отеком лица, особенно век. Поражение кожи с обилием эритематозных, резко отечных кольцевидных высыпаний может симулировать многоформную экссудативную эритему. Эта патология известна под названием «синдрома Роуэлла». Очаги дискоидного характера с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным кератозом и рубцовой атрофией встречаются в 25% случаев, как правило, при СКВ хронического течения.

Трактовка кожных поражений при СКВ крайне сложна. В некоторых случаях для уточнения диагноза и генеза поражения кожных покровов необходимы консультация дерматолога и гистологическое обследование (биопсия кожи). Если в течение некоторого времени высыпания на коже имеют разнообразный характер или используемая терапия неэффективна, то возможно проведение повторной биопсии кожи.

Среди других кожных проявлений СКВ следуют люпус-хейлит (застойная гиперемия на красной кайме губ с плотными сухими сероватыми чешуйками, иногда корочками и эрозиями с исходом в атрофию), капилляриты (отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп), энантема (эритематозные участки с геморрагическими вкраплениями на слизистой оболочке полости рта).

Фотосенсибилизация – частый и важный признак красной волчанки. Характерна локализация преимущественно на открытых участках кожи.

Изменения суставов и периартикулярных тканей наблюдаются у 80-90% больных в виде мигрирующих артралгий или артритов и вовлечением в процесс связочного аппарата (тендиниты, тендовагиниты). Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей, лучезапястные, голеностопные суставы, но и иногда крупные. Могут наблюдаться утренняя скованность и нарушение функций суставов, но эти явления быстро исчезают на фоне адекватной терапии. Может, хотя и достаточно редко, развиваться «ревматоидноподобная сгибательная контрактура пальцев рук». Она имеет обратное развитие под влиянием лечения, ибо артриты при СКВ носят неэрозивный характер, а проявления контрактуры – в основном результат вовлечения в процесс околосуставных структур (мышцы, связки). Асептические некрозы, чаще головки бедренной кости, встречаются у 25% больных. Особенностью течения субхондральных остеонекрозов следует считать значительную задержку процессов репарации с формированием деформирующего остеоартроза. Предполагают, что развитие асептических некрозов связано с поражением внутрикостных сосудов как проявление генерализованного васкулита или васкулопатии при высокой активности СКВ. Определенную роль также играет терапия кортикостероидами, которая увеличивает гиперкоагуляцию, деминерализацию кости и др.

Мышечный синдром в виде миалгий, миозита, миастении не приводит к тяжелой функциональной недостаточности, отличается быстрой положительной динамикой на фоне лечения.

Признаком классической диагностической триады, кроме дерматита и артрита, следует считать поражение серозных оболочек. Особенно часто выявляют поражение плевры, перикарда, реже – брюшины, обычно в виде сухого или выпотного серозита.

Поражение сердца характеризуется вовлечением в процесс всех трех оболочек, чаще перикарда. Возникает сухой перикардит, но в отдельных случаях возможен значительный выпот, при котором наблюдаются боли за грудиной, одышка, вынужденное сидячее положение больного, может быть синдром верхней полой вены («воротник Стокса»), глухость тонов сердца. Помогают в диагностике Эхо-КГ и ЭКГ (снижение вольтажа зубца Т, смещение сегмента ST и др.). Фибринозный (сухой) перикардит имеет не столь яркую клиническую картину, также сопровождается болевым синдромом и указанными изменениями на ЭКГ. Поражение миокарда при СКВ наблюдается у 30-40% больных. Клиническая картина в целом соответствует проявлениям диффузного миокардита с признаками снижения насосной функции миокарда, нередко осложняющейся сердечной недостаточностью. Поражение эндокарда в последнее время отмечается редко, относится к наиболее тяжелой форме

поражения сердца у больных СКВ. Проявляется атипичным бородавчатым эндокардитом (Либмана-Сакса) с развитием вальвулитов митрального, трехстворчатого и аортального клапанов, что как правило, не вызывает существенных нарушений гемодинамики, поэтому волчаночный эндокардит тяжело диагностировать при жизни.

Поражение стенок венозных сосудов отмечается в виде флебитов и тромбофлебитов, тромбозов в самых различных зонах и органах. Следует подчеркнуть, что коронариты, пороки сердца, тромбозы при СКВ связывают с проявлениями антифосфолипидного синдрома (АФС), развитие которого чаще всего происходит при СКВ с гематологическим синдромом, вовлечением в процесс гемокоагуляционного звена. Основу АФС составляет васкулопатия, связанная с тромбозом сосудов. В генезе развития этих нарушений непосредственное участие принимают антитела к фосфолипидам клеточных структур, к ним относят волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела, определяющие ложноположительную реакцию Вассермана, а также в низких титрах антитела к нативной ДНК и антинуклеарный фактор. АФС встречается у 57% детей с СКВ. Клинически для АФС характерны рецидивирующие тромбозы, чаще венозные, сочетающиеся с поражением мелких сосудов кожи и образованием некрозов, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, инфаркты органов брюшной полости (печени, селезенки, надпочечников, почек), легочная гипертензия, эндокардит, узловая гиперплазия печени, злокачественная артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, хорея, поперечный миелит. Для заболевших в детстве риск АФС увеличивается пропорционально длительности стероидной терапии, вследствие возникающих на этом фоне нарушений липидного обмена.

Поражение легких при СКВ как проявление классического васкулита – довольно редкая патология, наблюдается обычно при высокой общей активности болезни, сопровождается одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем. Люпус-пневмонит имитирует пневмонию с лихорадкой, одышкой, кашлем, иногда образованием инфильтратов в легких. Хронические формы люпус-пневмонита характеризуются интерстициальным поражением легких (рентгенологически определяется диффузное усиление легочного рисунка). Патология легких при СКВ нередко обуславливает синдром легочной гипертензии. При этом наблюдается выраженная одышка, однако какие-либо рентгенологические изменения отсутствуют. Жизненная емкость легких значительно снижена, довольно остро развивается гипоксемия.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при СКВ наблюдается почти в половине случаев и проявляется изъязвлением слизистой рта (стоматиты), пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, развитием

колита. Возможны абдоминальные кризы, причиной которых является артериит мезентериальных сосудов. Последние возникают в период высокой активности СКВ и совпадают с другими признаками васкулита, а именно: поражением ЦНС, почек, выраженным синдромом Рейно. Гепатомегалия выявляется в 25-50% случаев, причем функциональные нарушения печени не выражены. Лишь у небольшой части больных (3-7%) развивается гепатит с желтухой.

Вовлечение в процесс нервной системы относится к числу наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных проявлений СКВ. В начале болезни нередко можно отметить астеновегетативный синдром. В разгаре СКВ наряду с другими клиническими признаками можно наблюдать такие проявления, как полиневрит с болезненностью нервных стволов, снижением сухожильных рефлексов, чувствительности, парестезиями, менингоэнцефалит, гиперкинетически-гипотонический и эпилептиформный синдром, острый психоз, миелит. Бесспорное диагностическое значение имеют сочетанные диффузные поражения всех отделов нервной системы по типу энцефаломиелополирадикулоневрита.

Клиническая картина нефрита при СКВ многообразна и включает в себя следующие варианты: минимальный мочевого синдром; выраженный мочевого синдром в комбинации с гипертонией; нефротический синдром, часто сочетающийся с гематурией и гипертонией, и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с быстрым развитием и прогрессированием почечной недостаточности. При этом каких-либо специфических клинических признаков, свойственных именно волчаночному нефриту, нет. Доминирующим симптомом является протеинурия (100 % случаев). Нефротический синдром развивается примерно у половины больных, артериальная гипертензия – у 15-60 %. Микрогематурия присутствует почти всегда (80 %) и сочетается с протеинурией. Гиалиновые, восковидные, зернистые цилиндры наблюдаются в 30 %, эритроцитарные цилиндры – в 10 % случаев. Макрогематурия отмечена у 1-2 % больных. У половины пациентов регистрируется нарушение функции почек, причем у 10-30 % развивается быстро прогрессирующая почечная недостаточность. Канальцевые дисфункции выявляются у 60-80 %, острая почечная недостаточность – у 1-2 % больных. Развитие гиперкалиемического тубулярного ацидоза расценивается с современных позиций как патогномоничный признак волчаночного нефрита и встречается у 15 % пациентов.

В морфологической классификации ВОЗ отражено 6 классов волчаночного нефрита. I класс характеризуется наличием нормальных клубочков, II – только мезангиальными изменениями. При III классе в части долек (чаще 1-2) и менее чем 50 % клубочков наблюдаются пролиферация

мезангиальных и эндотелиальных клеток, приводящая к сужению просвета капилляров, нейтрофильная инфильтрация, редко эпителиальные полулуния. При некротизирующих процессах в клубочках выявляются фибриноидные изменения, деструкция гломерулярной базальной мембраны, кариорексис, гематоксилиновые тельца, капиллярные тромбы. При IV классе вышеизложенные морфологические признаки носят диффузный характер, в части случаев гистологическая картина напоминает таковую при первичном мезангиокапиллярном ГН. При V классе выявляется диффузное утолщение стенок гломерулярных капилляров, при VB классе – его сочетание с расширением мезангиального матрикса, пролиферацией мезангиальных клеток. VI класс характеризуется наличием гломерулярного склероза, интерстициального фиброза.

Уточнение морфологии люпус-нефрита возможно только при проведении прижизненного морфологического исследования почечной ткани, что очень важно на ранних этапах процесса, ибо от этого зависит выбор тактики терапии и прогноз СКВ.

Критические или близкие к ним состояния, характеризующиеся развитием функциональной недостаточности того или иного органа на фоне чрезмерного высокой активности патологического процесса, получили название волчаночного криза. При волчаночном кризе, несмотря на различия органной локализации, морфологические изменения представляют собой распространенный фибриноидный некроз капилляров, артериол и мелких артерий с деструкцией сосудистой стенки.

При волчаночном кризе состояние больного очень тяжелое или критическое за счет вовлечения в патологический процесс многих органов и систем и развития выраженной функциональной недостаточности кризового органа. Обусловленный аутоиммунным процессом криз протекает на фоне значительных иммунологических сдвигов, обязательным его компонентом является выраженная эндогенная интоксикация - высокая температура, дистрофия, анорексия, тахикардия и микроциркуляторные нарушения.

Выделяют следующие клинические варианты волчаночного криза: моноорганный (почечный, церебральный, гемолитический, кардиальный, абдоминальный, легочный), полиорганный (почечно-абдоминальный, почечно-кардиальный, цереброкардиальный). У детей в большинстве случаев криз имеет характер моноорганный. Среди моноорганных кризов по частоте преобладает почечный, который, кроме того, является составной частью почти всех полиорганных кризов. При любой органной локализации волчаночного криза практически у всех детей также поражены другие органы и системы, но менее



тяжело, без резкого нарушения их функции и тех морфологических изменений, которые присущи кризовому органу.

Атрибутами почечного криза является нефротический синдром, массивная гематурия (нередко макрогематурия), острая почечная недостаточность, значительная артериальная гипертензия.

При церебральном кризе наряду с висцеральной патологией отмечается неврологическая симптоматика: судорожный синдром, острый психоз, гемиплегия и параплегия, грубые корковые нарушения в сочетании с акинетико-ригидным синдромом, хореический гиперкинез, поперечный спинальный блок, нарушения сознания разной степени выраженности.

Собственно волчаночный аутоиммунный кардиальный криз может развиваться вследствие экссудативного перикардита с массивным выпотом в перикард, когда возникает тампонада сердца или имеется реальная угроза ее развития, а также вследствие острой сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма, обусловленных эндокардитом, тяжелым миокардитом, инфарктом миокарда.

Абдоминальный криз протекает с клинической картиной острого живота. Чаще всего он отражает поражение кишечника в виде ишемического энтерита или энтероколита с изъязвлениями, кровоизлияний, иногда инфарктов кишечника. Процесс может осложниться парезом кишечника, перфорацией с развитием перитонита, кишечным кровотечением. Причиной абдоминального криза могут быть также перитонит (как проявление полисерозита), острый волчаночный панкреонекроз (как следствие артериита или тромбоза), апоплексия яичника, разрыв печени или селезенки вследствие паренхиматозного кровоизлияния или инфаркта.

Легочный криз – тяжелое поражение легочной ткани, которое сопровождается синдромом дыхательных расстройств и легочным кровотечением. Клинические признаки: дистресс-синдром с признаками легочной недостаточности, появление и быстрое распространение в легких влажных хрипов, кровохарканье и резкое падение содержания гемоглобина крови. Легочный криз может быть обусловлен фибриноидным некрозом сосудов, альвеолярных стенок и перегородок, а также тяжелыми коагулопатическими нарушениями.

Гематологический криз включает острый гемолиз, острый тромбоцитопенический синдром, острую лейкопению или их сочетание.

Периферический сосудистый криз включает распространенное поражение кожи по типу буллезного пемфигоида, а также герпетиформного дерматита или экссудативной многоформной эритемы.

Синдром неонатальной волчанки развивается у новорожденных в результате трансплацентарного пассажа материнских аутоантител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов, в первую очередь Ro/SSA, и La/SS-B (встречающихся у 20–30% больных СКВ и некоторыми другими ревматическими заболеваниями). Частота синдрома – около 1% среди детей, родившихся от матерей с наличием патогенных аутоантител, и примерно 1 случай на 22 тыс. всех новорожденных в популяции. Проявления неонатальной волчанки включают поражение кожи, пневмонит, гепатолиенальный синдром, поражение сердца (миокардит, перикардит, врожденная полная поперечная блокада, транспозиция крупных сосудов, открытый артериальный проток, незаращение перегородки) и цитопению. Признаки носят транзиторный характер, как правило, полностью исчезают без лечения через 4–12 нед по мере элиминации материнских антител из организма ребенка. Наиболее тяжелым проявлением считается врожденная полная поперечная блокада, выявляющаяся у 15–30% детей: при этом в 50–70% случаев требуется имплантация искусственного водителя ритма.

**Диагностика.** СКВ характеризуется многочисленными нарушениями в иммунной системе, но только некоторые из них специфичны для этого заболевания. Принципиальным патогенетическим и диагностическим признаком являются антинуклеарные факторы (АНФ) – это антитела к цельному ядру клетки. Для диагностики СКВ имеет значение их высокий титр (1:100) и периферическое или гомогенное свечение. АНФ выявляют у 95% больных с активной СКВ, однако специфичность этого теста относительно невелика (наличие АНФ не позволяет поставить диагноз, необходим комплекс характерных симптомов).

Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК относительно специфичны для СКВ, их обнаруживают у 60–90% больных.

Антитела к РНК-содержащим молекулам:

- антитела к Sm-Аг высокоспецифичны для СКВ, имеют большое значение для диагностики, однако их обнаруживают лишь у 20–30% больных.
- антитела к SS-A/Ro-Аг, SS-B/La-Аг менее специфичны для СКВ, ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом; их чаще обнаруживают при синдроме Шёгрена, подострой кожной волчанке, а также у 5–15% здоровых людей.

Антитела к фосфолипидам (кардиолипину, фосфотидилсерину, инозитолу и др.) имеют диагностическое значение наряду с ложноположительной реакцией Вассермана и волчаночным антикоагулянтом при АФС.

Весьма характерны изменения в системе комплемента: снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (C3 и C4) в 40-60% случаев.

LE-клетки обнаруживаются у 80-90% больных СКВ. Это нейтрофилы, содержащие в себе фагоцитированные включения, которые под микроскопом выглядят как большие фиолетово-лиловые клетки, «напичканные» обломками ядер поврежденных клеток, собственное же ядро оттеснено к периферии. Образование LE-клеток зависит от наличия антител к ДНК и комплемента. При резком снижении последнего LE-клетки отсутствуют.

При СКВ наблюдаются отчетливые лабораторные показатели воспалительной и иммунологической активности процесса: повышенная СОЭ, анемия, лейкопения, возможны тромбоцитопения и лимфопения. Серомукоид, сиаловые кислоты, гликопротеиды повышены в 2-3 раза. У большинства детей наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышенный уровень основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов.

В 1982 г. Американской ассоциацией ревматологов предложены 11 критериев диагностики СКВ:

1. Высыпания в скуловой области.
2. Дискоидные высыпания.
3. Фотосенсибилизация.
4. Язвы слизистой рта.
5. Артриты двух или более суставов.
6. Серозит (плеврит, перикардит).
7. Поражение почек (персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут, клеточные цилиндры).
8. Неврологические нарушения (судороги, психоз).
9. Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения).
10. Иммунологические нарушения (положительный LE-клеточный тест, антитела к нативной ДНК в повышенных титрах, анти-SM антитела - антитела к SM-ядерному антигену, положительный тест на антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипидных антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или ложноположительная реакция на сифилис в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител).
11. Повышение титра антинуклеарных антител (АНА).

Наличие 4 из 11 признаков позволяет считать диагноз СКВ достоверным.

В "Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем" (МКБ-10, Женева, 1995) СКВ входит в XIII класс

“Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани”, блок “Системные поражения соединительной ткани”, код М32.

До настоящего времени врачами-интернистами используется классификация СКВ, предложенная В.А. Насоновой (табл. 1). При определении степени активности патологического процесса учитывается комплекс клинических и лабораторных показателей (табл. 2). По характеру течения выделяют:

- острое – внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полисиндромной клинической картины с поражением почек и/или ЦНС;
- подострое – постепенное начало, более поздняя генерализация, волнообразность течения с развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом;
- хроническое – чаще моносиндромное начало, поздняя и клинически малосимптомная генерализация и относительно благоприятный прогноз.

Рабочая группа Ассоциации ревматологов Украины рекомендует к клиническому применению классификацию СКВ, основанную на определении варианта течения болезни в зависимости от характера ее начала (острое, подострое или хроническое), степени активности заболевания (I степень — минимальная, II степень — умеренная, III степень — высокая в соответствии с клиническими и лабораторными характеристиками), а также клинимоρφологической характеристике поражений внутренних органов и систем.

В 2006 г. была создана международная рабочая группа для уточнения понятия обострение СКВ. Результатом работы этой группы стала следующая формулировка: «Обострение – это поддающееся измерению повышение активности болезни в одной или более системе органов с появлением новых или ухудшением уже имеющихся клинических проявлений и симптомов и/или лабораторных данных. Эти изменения должны быть признаны клинически значимыми специалистом и повлечь за собой коррекцию или усиление терапии».

**Дифференциальная диагностика.** С учетом вариабельности и полиморфизма клинической картины СКВ приходится дифференцировать от многих ревматических и неревматических заболеваний. В тех случаях, когда классический дерматит отсутствует, дифференциальную диагностику строят с учетом доминирующих в клинической картине синдромов. При наличии суставного и кардиального синдромов СКВ следует дифференцировать от острой ревматической лихорадки и ювенильного ревматоидного артрита, при наличии геморрагических высыпаний – от геморрагического васкулита и тромбоцитопенической пурпуры. Выраженные гематологические нарушения,

лимфаденопатия и гепатоспленомегалия заставляют исключать лейкоз и другие болезни крови, лимфогранулематоз.

В диагностике острой ревматической лихорадки основное значение имеет наличие специфичных для заболевания поражения сердца с развитием эндокардита, высоких титров противострептококковых антител, преходящего артрита, отсутствие поливисцеритов.

Прогрессирующий характер ревматоидного поражения суставов и процессов костно-хрящевой деструкции составляют основу диагностики ювенильного ревматоидного артрита. Системные формы этого заболевания являются сложными в диагностическом плане. Необходимо принимать во внимание младший возраст больных, начало болезни в осенний и осенне-зимний период года с отсутствием характерных высыпаний, менее выраженную системность поражений, ограниченный серозит, в основном, перикардит. Диагностика облегчается в случае развития характерного для ювенильного ревматоидного артрита суставного синдрома. Решающее значение имеет проведение иммунологических исследований.

Для установления диагноза СКВ, проявляющейся нефритом, необходимо учитывать пол и возраст больного, наличие в начальном периоде лихорадки, возможно, кратковременного суставного или кожного синдромов, изменений в картине крови. Необходимо прижизненное морфологическое исследование почечной ткани.

Неврологическая симптоматика в дебюте волчаночного процесса требуют изучения спинномозговой жидкости, в которой выявляют АНФ при негативных результатах бактериологического и вирусологического исследования.

В ряде случаев проводят дифференциальный диагноз СКВ с инфекционными заболеваниями (туберкулез, иерсиниоз, ВИЧ-инфекция и др.).

Цель **лечения** больных с СКВ заключается в подавлении активности воспалительного процесса, индукции и поддержания клинико-лабораторной ремиссии, предупреждении рецидивов. Конечным итогом терапии должно быть улучшение качества жизни больного и прогноза заболевания.

Этиологическая терапия СКВ отсутствует. Основные группы препаратов и методы патогенетической терапии следующие. Глюкокортикостероиды (ГКС) - препараты первого ряда. Дозу и способ введения ГКС определяют в зависимости от тяжести состояния больного, ведущих клинических синдромов и активности заболевания. При I степени активности процесса доза преднизолона для перорального применения составляет 0,3-0,5 мг/кг/сут, при II степени – 0,7-1,0 мг/кг/сут, при III степени и во время кризов – 1-1,5 мг/кг/сут (не более 65-70 мг/сут). Лечение с применением максимальной подавляющей дозы преднизолона продолжают в течение 4-8 нед. При снижении активности

заболевания дозу ГКС постепенно уменьшают - вначале на 5 мг, затем на 2,5 мг в неделю, в последующем на 2,5 мг в 2-4 нед., так чтобы через 6-9 мес. от начала лечения уменьшить дозу до поддерживающей. В первые 2-3 года после начала болезни поддерживающая доза преднизолона должна составлять не менее 12,5-15 мг/сут.

Раннее назначение преднизолона по данным Tseng C.E. et al. (уровень доказательности А; Cochrane Database Syst Rev., 2006) может предотвращать развитие тяжелого волчаночного криза у клинически стабильных, но серологически активных пациентов.

При полиорганном поражении или волчаночном кризе применяют пульс-терапию ГКС, методика которой заключается во внутривенном капельном в течение 30-40 минут введении метилпреднизолона 10-15 мг/кг (но не более 1000 мг) 3-5 дней подряд. После окончания пульс-терапии продолжается прием ГКС внутрь. По данным Harisdangkul V. et al. (уровень доказательности В; Cochrane Database Syst Rev., 1989) ежемесячная пульс-терапия высокими дозами преднизолона в течение 4-21 мес. при тяжелой СКВ и люпус нефрите является высоко эффективной, увеличивается количество благоприятных исходов.

Следующей группой препаратов, использующихся в лечении СКВ, являются цитостатические иммунодепрессанты. Показания к их назначению следующие: высокая или кризовая активность СКВ, наличие выраженного нефрита, тяжелое поражение ЦНС, отсутствие явного эффекта от предшествующей терапии, необходимость уменьшения дозы ГКС из-за побочного действия препаратов, нестойкость ремиссии и частые рецидивы заболевания. Препаратом выбора для лечения тяжелых полиорганных форм СКВ является циклофосфамид (ЦФ) в дозе 2-3 мг/кг/сут не менее 10 нед. с последующим переходом на поддерживающую дозу.

При люпус-нефрите и нейро-люпусе проводится пульс-терапия ЦФ в дозе 15-20 мг/кг (не более 1000 мг) - вначале 1 раз в месяц в течение 6 мес., затем 1 раз в 3 мес. в течение 24 мес. Первый месяц лечения чаще используют дробное введение ЦФ (1 раз в 2 нед. или 1 раз в неделю), разделяя указанные дозы на 2-4 приема. Общая продолжительность пульс-терапии ЦФ должна составлять не менее 18-24 мес. Лечение ЦФ проводится на фоне приема максимальных, а затем поддерживающих доз ГКС.

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом либо метилпреднизолоном и преднизолоном является более эффективной у пациентов с тяжелым течением СКВ в возрасте 9-15 лет, чем монотерапия преднизолоном (уровень доказательности В; Hu J. et al./Cochrane Database Syst Rev., 2003).

Цитостатик азатиоприн менее эффективен, чем ЦФ. Препарат используют для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии волчаночного нефрита, лечения стероидзависимых и стероидрезистентных больных с менее тяжёлыми вариантами СКВ, в том числе с тромбоцитопенией, выраженным и распространённым кожным синдромом. Азатиоприн назначают перорально в дозе 2,0 мг/кг/сут. в течение 1,5-2 мес., затем дозу уменьшают до поддерживающей 0,5-1,0 мг/кг/сут, которую при хорошей переносимости препарата рекомендуется принимать в течение многих месяцев.

Особенно большой интерес в последние годы вызывает циклоспорин А, который рассматривается как одно из наиболее эффективных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. Препарат в сочетании с ГКС существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен, что ограничивает возможность его применения у больных с нарушением функций почек. Показанием к назначению циклоспорина А считают наличие стероидрезистентного или рецидивирующего стероидзависимого нефротического синдрома, обусловленного мембранозным волчаночным нефритом (V класс). Можно использовать циклоспорин А в качестве альтернативного препарата при невозможности применения традиционных алкилирующих лекарственных средств или антиметаболитов из-за цитопении. Есть данные об эффективности циклоспорина при тромбоцитопении. Терапевтическая доза циклоспорина составляет 3-5 мг/кг в сут, концентрация его в крови не должна превышать 150 нг/мл. Клинический эффект обычно отмечают на 2-й мес лечения. При достижении ремиссии дозу циклоспорина постепенно уменьшают до поддерживающей (в среднем 2,5 мг/кг в сут). С учётом возможного развития зависимости от циклоспорина после отмены препарата можно рекомендовать азатиоприн или ЦФ.

Обнадёживающие результаты получены при использовании у больных СКВ еще одного селективного иммуносупрессанта – мофетила микофенолата. По данным мета-анализа (Moore, Derry, 2006), микофенолата мофетил в сочетании с ГКС сопоставим по эффективности с пульс-терапией ЦФ в сочетании с ГКС, менее токсичен и реже приводит к развитию инфекционных осложнений при лечении пролиферативного и мембранозного волчаночного нефрита. Микофенолата мофетил может быть использован для индукции ремиссии волчаночного нефрита, резистентного к ЦФ, для поддержания ремиссии, индуцированной ЦФ, при невозможности проводить лечение ЦФ в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента. Детям рекомендованы дозы препарата из расчёта 600 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сут.

Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин, хлорохин) обычно применяют при СКВ низкой активности, для поддержания ремиссии и

предупреждения рецидивов при снижении доз ГКС или отмене ЦС. Гидроксихлорохин в максимальной дозе (до 5 мг/кг в сут) и хлорохин в максимальной дозе (до 4 мг/кг в сут) в течение 2-4 мес с последующим её снижением в 2 раза применяют длительно, в течение 1-2 лет и более. Начального терапевтического эффекта от применения аминохинолиновых препаратов достигают в среднем через 6 нед, максимума — через 3-6 мес, а после отмены он сохраняется ещё в течение 1-3 мес.

Среди разнообразных механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний нарушения В-клеточного иммунитета вызывают особый интерес, в том числе с точки зрения разработки новых подходов к их лечению. Первым и пока единственным анти-В-клеточным генно-инженерным биологическим препаратом, применяющимся для лечения заболеваний человека, является ритуксимаб (РТМ) — химерные моно-клональные антитела к CD20-антигену В-клеток. Данные, касающиеся применения РТМ при СКВ, детально проанализированы в 2 систематических обзорах. Положительная динамика одного или более клинических проявлений СКВ отмечена у 91% пациентов (из 188), снижение активности волчаночного нефрита — также у 91% пациентов (из 103). Частота побочных эффектов составила 23%, с преобладанием инфекционных осложнений (19%).

По-прежнему актуальным остается вопрос о назначении цитостатических препаратов во время курса РТМ и/или после него в качестве поддерживающей терапии. Описано несколько схем анти-В-клеточной терапии:

- применение монотерапии РТМ в сочетании с ГК;
- комбинированная терапия РТМ с ГКС и внутривенным введением различных доз ЦФ.

Затем:

- продолжение приема цитостатических препаратов, используемых до курса РТМ или назначение новых, не используемых ранее у данного больного;
- назначение поддерживающего курса РТМ или цитостатических препаратов только при развитии обострения;
- назначение поддерживающего курса РТМ через 6—12 мес при восстановлении популяции В-лимфоцитов вне зависимости от активности СКВ.

В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества той или иной схемы терапии. Однако назначение цитостатических препаратов сразу после курса РТМ, по некоторым данным, позволяет достичь более длительной ремиссии СКВ.

Антикоагулянты и дезагреганты широко используются при лечении волчаночного нефрита и СКВ с проявлениями тромботической ангиопатии. Терапию начинают прямыми антикоагулянтами, преимущественно



низкомолекулярными (фраксипарин, фраксин и др.), далее применяют антикоагулянты непрямого действия (синкумар, фенилин).

Внутривенный иммуноглобулин используют для лечения больных СКВ с тяжёлыми обострениями и неренальной патологией, тромбоцитопенией, поражением ЦНС, распространённым поражением кожи и слизистых, АФС, пневмонитом, в том числе резистентных к ГКС и цитостатикам. Кроме того, внутривенный иммуноглобулин при СКВ активно назначают для лечения и профилактики инфекционных осложнений. Методики применения внутривенного иммуноглобулина не стандартизованы. Курсовая доза препаратов составляет 0,8-2,0 г/кг, её вводят обычно внутривенно в 2-3 приёма в течение 2-3 последовательных дней или через день. Для профилактики и лечения оппортунистической инфекции при СКВ, протекающей с умеренной активностью, достаточно дозы 0,4-0,5 г/кг.

Нестероидные противовоспалительные препараты принимаются в сочетании с малыми и средними дозами ГКС при наличии стойких артритов, бурситов, полимиалгий, при хроническом течении СКВ с периферическим синдромом.

При наиболее тяжёлых вариантах СКВ, осложняющихся развитием волчаночного криза, или при резистентности к традиционной терапии, в схемы лечения включают плазмаферез, иммуносорбцию, селективную иммуносорбцию, синхронизируя проведение с пульс-терапией ЦФ.

Плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и ЦФ («синхронная» терапия) — один из наиболее интенсивных методов лечения, используемый для лечения наиболее тяжёлых пациентов с СКВ. Показания к «синхронной» терапии: СКВ высокой или кризовой активности, сопровождающаяся выраженной эндогенной интоксикацией; высокоактивный нефрит с почечной недостаточностью (в особенности быстро прогрессирующий волчаночный нефрит); тяжёлое поражение ЦНС; отсутствие эффекта комбинированной пульс-терапии ГКС и цитостатиками; криоглобулинемия; наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

Наряду с базисной иммуносупрессивной терапией в лечении СКВ по показаниям используют гипотензивные средства, диуретики, антибиотики, препараты для профилактики и лечения остеопороза, атеросклероза. Проведенное Schanberg L.E. et al. (Cochrane Database Syst Rev., 2012) изучение эффективности аторвастатина у молодых пациентов с СКВ (возраст 10-21 год) не показало значительного эффекта препарата на прогрессирование субклинического атеросклероза. Однако авторы полагают, что дальнейшие исследования могут определить группы больных, для которых целевое назначение статинов станет полезным.

**Прогноз.** При раннем установлении диагноза и длительном лечении показатели 5-летней выживаемости больных СКВ достигают 95-100%, 10-летней - более 80%. Увеличение выживаемости больных СКВ, отмеченное в последние года, объясняется повышением качества диагностики заболевания (в том числе ранней), широким внедрением в клиническую практику ГКС и цитостатиков (включая сверхвысокие дозы этих препаратов), дифференцированным подходом к патогенетической терапии, базирующемся на комплексной оценке клинических, лабораторных и морфологических данных (прежде всего, результатов прижизненного морфологического исследования почек).

Установлено, что частота обострений является предиктором исхода заболевания. Показано, что 10-летняя выживаемость больных, не имевших обострений после верификации диагноза и назначения терапии, составляла 100%, тогда как при развитии 1, 2 или 3 рецидивов этот показатель снижался до 91; 69 и 33% соответственно. Обострения могут возникать независимо от давности заболевания. Одни исследователи считают, что обострения характерны для ранних стадий СКВ, а после 5 лет заболевания их частота снижается. Другие, напротив, фиксировали периоды повышения активности и при длительном течении СКВ.

Прогностически неблагоприятными факторами также считают: мужской пол, начало заболевания в детском возрасте, нефрит в дебюте заболевания, диффузный пролиферативный нефрит (IV класс), снижение клиренса креатинина, выявление фибриноидного некроза, интерстициальный фиброз, атрофии канальцев в биоптатах, артериальную гипертензию, высокие титры антител к ДНК и низкий уровень СЗ, присоединение инфекции, поражение ЦНС, наличие волчаночного антикоагулянта и криоглобулинемии, тромбоз.

Больные СКВ имеют повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, инфекционных, определенных форм рака, и осложнений, в том числе артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, остеопороза, аваскулярных некрозов костей, которые связаны с терапией СКВ или обусловлены самим заболеванием и являются основной причиной летальности у таких больных. Контролируемых исследований, подтверждающих улучшение исхода при проведении скрининга и мониторинга сопутствующей патологии, не существует. Тем не менее, данные, полученные в центрах, где сосредоточены наиболее тяжелые больные СКВ, расширяют возможности предупреждения сопутствующих заболеваний. Для выявления этих состояний и их осложнений комитет Европейской антиревматической лиги (EULAR) рекомендует проводить тщательное наблюдение больных СКВ и проявлять повышенную настороженность в отношении коморбидных состояний.

**Профилактика.** Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология СКВ окончательно не установлена. В целях предотвращения обострений заболевания следует избегать инсоляции и применения ультрафиолетового облучения; использовать солнцезащитные кремы; носить одежду, максимально закрывающую кожу, головные уборы с полями; отказаться от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции. Необходимо уменьшить психоэмоциональные и физические нагрузки: следует обучать детей на дому (они могут посещать школу лишь при развитии стойкой клинко-лабораторной ремиссии), ограничить круг их общения для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний. Вакцинацию детей проводят только в периоде полной ремиссии заболевания по индивидуальному графику.

Необходимо многолетнее диспансерное наблюдение и регулярные клинко-инструментальные обследования и лабораторные исследования для раннего обнаружения признаков обострения заболевания или развития возможных осложнений.

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ.

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38 <sup>0</sup> С и выше	Менее 38 <sup>0</sup> С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Поражение кожи	«Бабочка», капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Кардиосклероз
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Гломерулонефрит	Нефротический синдром	Смешанного типа	Мочевой синдром
Поражение нервной системы	Энцефалорадикуло неврит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ, мм/час	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	4
γ-глобулины, %	30-35	24-25	20-23
LE-клетки на 100 лейкоцитов	5	1-2	Отсутствуют
АНФ, титры	128 и выше	64	32
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК	Выраженный	Умеренный	Незначительный

Таблица 2

## Рабочая классификация клинических вариантов течения СКВ (Насонова В.А., 1972-1986)

Характер течения болезни	Фаза и степень активности процесса	Клинико-морфологическая характеристика поражений						
		кожи	суставов	серозных оболочек	сердца	легких	почек	нервной системы
Острое Подострое Хроническое	Активная фаза: Степень активности: -высокая (III) -умеренная (II) -минимальная (I)  Неактивная фаза	«Бабочка» Капилляриты Экссудативная эритема Пурпура Дискоидная волчанка Ретикулярное ливедо и др.	Артралгии Отрый, подострый, хронический полиатрит	Полисерозит (плеврит, перикардит, перитонит), выпотной, сухой, адгезивный, перигепатит, периспленит	Миокардит Эндокардит	Пневмонит       Пневмосклероз	Люпус-нефрит	Менингоэнцефалополирадикулоневрит Хорея Острый психоз

## **ОСОБЕННОСТИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**

**Боярская Л.Н., Иванова Е.А.**

*Запорожский государственный медицинский университет*

Целиакия (*нетропическая спру, глютен – чувствительная энтеропатия, глютенная болезнь, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея*) – это генетически детерминированная, аутоиммунная энтеропатия индуцированная глютеном. Она приводит к хроническому воспалению тонкой кишки, атрофии ворсин, с частым развитием синдрома мальабсорбции и постепенным вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. Даже 100 мг пшеничной муки может привести к атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, а восстановление ее на фоне диеты происходит достаточно долго, не ранее чем через полгода.

Впервые заболевание было описано во II-III веке нашей эры греческим врачом, современником Галена, Аретеем из Каппадоции (Aretaeus of Cappadocia). Тогда болезнь была названа греческим словом «Morbus coeliacusI», что означает "страдание кишечника".

В 1888 году Samuel Gee подробно описал клинические черты целиакии, а в 1921 году Howland впервые рекомендовал исключение комплекса углеводов из диеты детей, больных целиакией, и ни один из 30 детей не погиб, благодаря диете.

В 1950 году голландским педиатром Dicke было сделано предположение, что ведущая роль в патогенезе целиакии принадлежит пшенице и ржи, а уже в 1952-1953 годах Anderson и Dicke и соавт. идентифицировали и сам повреждающий фактор, которым оказался глютен, то есть белок злаковых. После введения в практику безглютеновой диеты летальность в странах Европы снизилась практически до нуля. Классическая кишечная патология (атрофия ворсин, гиперплазия крипт и воспаление) была открыта Dicke в 1954 году.

До недавнего времени это заболевание считалось редким (1:5000-10000). Однако широкое внедрение в практику определения антиглиадиновых антител в качестве метода скрининговой диагностики позволило существенно изменить имеющиеся представления о распространенности этого заболевания.

Считают, что частота диагностированных и недиагностированных случаев целиакии в Европе соотносится как 1:6–7, т. е. истинная частота заболевания значительно выше диагностируемой. С другой стороны, в силу несовершенства диагностических критериев целиакии и прямых ошибок в

диагностике, в том числе морфологической, может наблюдаться гипердиагностика этого заболевания.

Целиакия встречается во всех странах мира. Соотношение частоты встречаемости у взрослых 2:1, с преобладанием у женщин, при этом у мужчин чаще встречается латентная форма болезни, а у женщин – атипичная с аутоиммунными и другими внекишечными проявлениями. У детей частота встречаемости у девочек и мальчиков практически одинакова.

Распространенность целиакии колеблется от 1:132 в Швейцарии до 1:1000-1:2000 в других европейских странах. Статистика стран Европы свидетельствует о том, что у каждого 200 европейца есть целиакия. Эпидемиологические изучения в Европе и Соединенных Штатах указывают, что распространенность целиакии среди детей составляет 3–13/1000 (1:300 к 1:80).

В группах риска по целиакии родственники первой линии родства с частотой встречаемости 1:22, и второй линии родства с частотой 1:39.

При скрининговом исследовании 7-ми летних детей из Эйвона, распространенность целиакией составила 1:100. В клинической практике же, число детей с диагностируемой целиакией составляет всего 10% от ожидаемой распространенности, а большинство случаев остаются не диагностированными.

Целиакия в Китае и Японии выявляется крайне редко, т.к. они практически не едят хлеб!

Специальные исследования в России о распространенности целиакии не проводились. Предполагаемая частота заболевания может составлять 1:250–100. По данным медико-генетического центра Санкт-Петербурга, пик диагностики приходится на возраст от 1 года до 3 лет.

В Украине, в связи со сложностью диагностики нет статистических данных о частоте целиакии не только у взрослых, но и у детей. В Украине до 2003 года диагностировать целиакию было практически невозможно, кроме единичных случаев классической целиакии, которая проявляется тяжелой диареей, нарушением всасывания и связанным с ним осложнениями. Диагноз ставился только на основании клинической картины и улучшения состояния после исключения из питания глиадинсодержащих продуктов.

Целиакия является полиэтиологическим заболеванием, которое развивается у генетически предрасположенных лиц в ответ на введение белка злаковых – глютена. Зерно злаковых культур содержит несколько фракций белка: альбумины, глобулины, проламины, глюteniны. Проламины и глюteniны объединены одним названием глютен. В разных злаковых культурах глютен имеет разное название: в пшенице – глиадин ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\omega$ -фракции), в ячмене – гордеин, во ржи – секалинин, в овсе – авенин. Каждая из

глиадиновых фракций является токсичной, а  $\alpha$ -глиадин, вероятно, наиболее токсичным. Вопрос об авенине овса остается открытым. Овес относится к другому типу злаков. Ряд авторов показывают в своих работах, что сам авенин не вызывает атрофии слизистой оболочки кишки и повышения титров аутоантител. Но, учитывая, что до конца нельзя исключить контаминацию продуктов из овса другими злаками, овес также не рекомендуется употреблять при целиакии.

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез целиакии до конца не выяснен.

Существует несколько теорий патогенеза.

- Энзимная теория (врожденное снижение активности дипептидаз в щеточной кайме энтероцитов). Но восстановление функции слизистой оболочки на антиглиадиновой диете приводит к росту активности энзимов. Ряд исследователей отмечает высокий уровень трансглутаминазы в слизистой оболочке тонкой кишки, которая связывая глиадин предохраняет его от расщепления другими ферментами, в результате чего он может проявить свои токсические свойства.

- Иммунологическая теория (сенсibilизация глиадином, вследствие чего эпителий кишечника становится мишенью для развития иммунопатологического процесса)

- Рецепторная теория (наличие на поверхности эпителиоцитов неких аномальных рецепторов – гликопротеинов, с которыми связывается глиадин, вызывая повреждение клеток).

- Вирусная теория (малоубедительна, хотя считается, что вирусы могут инициировать манифестацию латентной формы целиакии).

По мнению Всемирного общества гастроэнтерологов основной является генетическая теория патогенеза развития целиакии.

Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу и является полигенным заболеванием. Выявлена основная ассоциация целиакии с локусами гена главного комплекса гистосовместимости, расположенного на 6 хромосоме.

Развитие заболевания связано с наличием генов HLA-DQ2 аллели A1\*0501 и B1\*0201, которые выявляют у 90-95% больных целиакией и HLA-DQ8, которые выявляют у 5-10% больных.

Экспрессия HLA-DQ2 или HLA-DQ8 является необходимым, но недостаточным условием для развития заболевания. У близнецов частота встречаемости данных генов составляет около 60-70%. Целиакия также ассоциирована с не-HLA регионом на длинном плече 5-й хромосомы (5q31–33);

большой интерес для исследователей представляет и длинное плечо хромосомы 11 (11q) и 19.

Проведенные многочисленные генетические исследования установили, что только 0,7% среди больных глютеновой энтеропатией не имеют гаплотипов молекул DQ2(DQA1\*0501; DQB1\*0201) и DQ8(DQA1\*0301; DQB1\*0302) (Polvi et al.1998).

Предполагается, что белки глютена связываются с DQ2 и DQ8 – пептидными комплексами, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Образовавшийся комплекс DQ – пептид глиадины активирует Т-клетки в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. Активированные глиадином Т-клетки секретируют INF- $\gamma$ , что приводит к активации других лимфоцитов и выбросу ферментов повреждающих энтероциты. В ответ на проникновение глютена в собственную пластинку слизистой запускается цитокиновый каскад, который приводит к повреждению плотных контактов. Это приводит к проникновению белков через кишечный эпителий. Основным белком плотных контактов — зонулин. При целиакии увеличивается секреция зонулина, что приводит к его связыванию с поверхностью клетки, и перестройке цитоскелета, потери взаимодействия окклюдин-зонулин и, как следствие, увеличению проницаемости эпителия (Drago S, El Asmar R, 2006). Это приводит к повреждению эпителиоцитов и еще большему поступлению глютена в собственную пластинку слизистой. В ответ на это запускается каскад аутоиммунных реакций, который может затрагивать другие органы и системы организма.

Иммунный ответ на глиадин связан с образованием комплекса глиадины с тканевой трансглутаминазой, которая его дезаминирует. Образовавшийся комплекс, который обладает сродством к HLA DQ2 или HLA DQ8 на В-лимфоцитах, активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антитела (антиглиадиновые антитела (АГА), антител к ТТГ (АТТГ) и эндомиозию (АЭА)).

Дезаминированный глиадин индуцирует синтез Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов - интерферона- $\gamma$ , Ил-4,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, которые вызывают повреждение энтероцитов с развитием синдрома мальабсорбции.

Атрофия слизистой оболочки приводит к снижению или отсутствию ферментов, которые вырабатываются в щеточной каемке энтероцитов, что приводит к непереносимости соответствующих пищевых веществ. Нарушение барьерной функции слизистой ведет к попаданию во внутреннюю среду нерасщепленных белков с антигенными свойствами.



Изменяется состав нормальной микрофлоры нижних отделов тонкой и толстой кишок, что приводит к нарушению метаболизма жирных кислот, холестерина, желчных кислот, снижению синтеза витаминов К и группы В, снижению ферментации непереважившихся остатков пищи, повышенному всасыванию токсичных веществ, образующихся в кишке вследствие микробного метаболизма (гистамин, кадаверин) и развивающихся вследствие этого аллергических реакций. В результате дефицита Са, Р, витамина К развивается синдром остеопении и остеопороз.

Вследствие нарушения трофики центральной нервной системы, аутоиммунных механизмов с поражением гипофиза у части больных развивается снижение уровня соматотропного гормона, что приводит к стойкой задержке роста у детей.

Классификация.

Общепринятой классификации целиакии нет.

Классификация, предложенная в рамках Стандартов диагностики и лечения целиакии у детей, принятых на XI съезде детских гастроэнтерологов (Москва, 2004):

Формы целиакии:

- типичная;
- атипичная, или малосимптомная;
- скрытая, или латентная.

Периоды заболевания:

- латентный – от введения глютена до появления клинических проявлений (1,5–2 месяца);
- клинической манифестации;
- начальной ремиссии (до 3 месяцев соблюдения диеты);
- неполной ремиссии (3–12 месяцев соблюдения диеты);
- ремиссии (более 1 года).

По данным зарубежных авторов выделяют такие клинические формы целиакии:

- Классическая или типичная (Classical Celiac Disease)
- Атипичная (Celiac Disease with Atypical Symptoms)
- Латентная (Latent Celiac Disease).
- Безмолвная (Silent Celiac Disease).

Некоторые авторы считают латентную и безмолвную (скрытую) целиакию одними из крайних клинических вариантов атипичной целиакии и объясняют их (не всегда) невнимательностью врача, ошибками диагностики.

Также выделяют потенциальную и рефрактерную целиакию.

Атипичная Ц - проявляется внекишечными симптомами и диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования,

биопсии с явлениями атрофии ворсин и исчезновении симптомов на безглютеновой диете.

Латентная форма Ц - отсутствие каких-либо морфологических и клинических проявлений. Рассматривается как состояние «предболезни». Диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования, на биопсии отсутствие атрофии ворсин.

Рефрактерная форма - характеризуется тяжелым течением и требует применение глюкокортикостероидных гормонов.

Безмолвная форма - симптомы отсутствуют, но положительные серологические тесты и на биопсии - атрофия ворсин. Для выявления больных необходимо проведение скринингового исследования в группах риска.

Потенциальная форма – отсутствие атрофии слизистой, но увеличено число межэпителиальных клеток, выявляется экспрессия HLA класса II. Обычно эту форму выявляют у ближайших родственников больных Ц, больными их не считают и соблюдение безглютеновой диеты не рекомендуют.

Также в зависимости от чувствительности к глюadinу выделяют:

1. Выраженная степень гиперчувствительности к глюadinу, которая проявляется типичной формой целиакии.
2. Умеренная степень гиперчувствительности к глюadinу, которая проявляется малосимптомной формой целиакии.
3. Слабая степень гиперчувствительности к глюadinу, которая проявляется бессимптомным течением целиакии.

Клиническая картина.

Она может длительное время не проявляться клинически, потому что компенсаторные возможности слизистой оболочки достаточно высокие [3]. Целиакия может манифестировать как в детском возрасте, так и у взрослых. Часто её называют «Великий Мим», так как под маской многих болезней может скрываться целиакия. Проявления целиакии разнообразны с поражением не только желудочно-кишечного тракта, но и с поражением кожи, нервной системы, с проявлениями витаминно-минеральной и белковой недостаточности. При несоблюдении диеты, даже при улучшении состояния в течение длительного времени, повреждение кишечника прогрессирует, с последующим развитием тяжелых осложнений (инсулинзависимый сахарный диабет, хронический гепатит, тиреоидит, артрит по типу ревматоидного, недостаточность надпочечников, стоматиты, язвы кишечника, бесплодие, опухоли, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Нередко клинические проявления ассоциированных заболеваний преобладают над симптомами собственно энтеропатии, что вызывает диагностические трудности.

Симптомы классической формы заболевания у детей раннего возраста (8-24 мес. жизни), как правило возникают через 3-5 месяцев после введения в рацион ребенка глютенсодержащих продуктов, но в редких случаях могут возникнуть и раньше, в течении первого месяца. Основные симптомы в этот период: диарея (частый, зловонный, светлый, увеличенный по объему стул), метеоризм, увеличение размеров живота, рвота, задержка роста, недостаточная прибавка массы тела, мышечная гипотония, слабость, вялость, пассивность. Ребёнок отстаёт в физическом, нервно-психическом развитии, отказывается сидеть, ходить.

Типична манифестация целиакии у детей после перенесенного инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), профилактических прививок; у взрослых – во время беременности, после родов. Заболевание может начаться и без видимой причины.

Проявления целиакии со стороны разных органов и систем:

Гастроинтестинальные симптомы: диарея (у 60%), запоры (у 20%), лактазная недостаточность (у 50% больных с гастроинтестинальными симптомами), тошнота, рвота (48%), боль в животе (боли локализуются в околопупочной области; максимум болей через 3-5 часов после приёма пищи; характер боли – тупая разлитая, острая схваткообразная, проходит самопроизвольно или после дефекации), метеоризм, большой выпяченный живот. Окружность живота, определяемая по Андронеску (отношение окружности живота к росту в процентах), достигает 77%, норма у здоровых детей до 1,5 лет – 50-52 %, у детей старше 2 лет – 40-41 %.

Обильные, жидкие или кашицеобразные испражнения, с очень неприятным запахом, с блеском из-за большого содержания жира, пенные вследствие наличия в них негидролизированных углеводов, с частотой 2-3 раза в сутки (83,4%). Объем испражнений может составить 1-1,5 л (полифекалия) вместо 50-80 мл у здорового ребёнка.

Симптомы со стороны кожи и слизистых: афтозный стоматит (рецидивирующий) (29,2%), ангулярный хейлит, рецидивирующий фурункулез (18,6%), витилиго (3%), атопический дерматит (постоянный или периодический), герпетиформный дерматит, алопеция (4%), узелковая эритема, псориаз, распространенный кожный зуд (37,8%), ломкость и деформация ногтей.

Со стороны нервной системы: периферическая полинейропатия, церебральная атаксия, эпилепсия (3,5 - 5,5%), головные боли (44,7%), обмороки (5%), депрессия, раздражительность (64%), лабильность настроения, дефицит внимания (15%), деменция, наличие кальцификатов в головном мозге; бессонница, снохождение, снохождение (43%).

Со стороны системы крови: анемия (в большинстве случаев железодефицитная (86,3%) – рефрактерная к терапии препаратами железа; фолиеводефицитная у 10-40% детей с целиакией и у 90% взрослых, редко витамин В12 дефицитная), лейкопения (у 9% детей), коагулопатия (удлинение протромбинового времени, частые носовые кровотечения), тромбоцитоз и редко тромбоцитопения (4,5% у детей) (в основном как осложнение аутоиммунной патологии).

Со стороны костной системы: нарушение минеральной плотности костной ткани и, как следствие, остеопороз и остеопения (у 100% больных с целиакией), дефекты зубной эмали, распространенный кариес (37,6%), низкий рост, артриты и артралгии (32,9%), (сакроилит у 63% пациентов с целиакией), боли в костях, особенно ночью (52,8%), переломы (повторные) (6%).

Аллергические проявления – 71,2%: пищевая аллергия, дерматиты, риниты, бронхиты, бронхиальная астма.

Ассоциированные аутоиммунные болезни: сахарный диабет 1 типа (3,5-10%), тиреоидит (18%), гепатит (6-8%), холангит, ревматоидный артрит (1,5-7%); идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (5,7%), полиэндокринопатии, заболевания соединительной ткани, опухоли кишечника и других органов (встречаются в 350 раз чаще при целиакии, чем в популяции). При исследовании больных с целиакией выявлено, что у 42% больных отмечалось повышение уровня АЛТ, и при контроле через год на антиглиадиновой диете у 95% отмечалась нормализация показателей. Аутоиммунный тиреоидит при целиакии развивается чаще чем в популяции, но эффект от антиглиадиновой диеты с нормализацией антител к щитовидной железе в исследованиях практически не наступает. Риск развития аутоиммунной патологии, в случае если диагноз целиакии выставлен до 2-х летнего возраста и начата антиглиадиновая диета, составляет 5%, если диагноз установлен в возрасте 4-12 лет риск составляет 16%, и если диагноз установлен после 20 лет риск развития аутоиммунной патологии составляет 34% (David Elliot, 2003).

Существует тесная связь между селективным дефицитом IgA и целиакией. Около 2% детей с целиакией будут иметь дефицит IgA, а у 7,7% детей с селективным дефицитом IgA будет целиакия.

В среднем распространенность целиакии среди детей с сахарным диабетом в 26 докладах, составило 4,5% (0.97-16.4%).

Распространенность целиакии среди детей с синдромом Дауна, по разным исследованиям, проведенным в Европе, находится в пределах 5–12% , целиакия среди детей с синдромом Тернера (6,4%), с синдром Уильямса (9,5%).

Наличие тех. или иных симптомов со стороны различных органов и систем, а также наличие ассоциированных с целиакией заболеваний у больного или у его родственников, относят его в группу риска по целиакии. Частота целиакии в группах риска в среднем составляет 5-10%.

Клинические проявления Ц имеют некоторую возрастную характеристику (таблица 1).

Таблица 1. Возрастные особенности клинического течения целиакии.

Раннее детство, дети младше 2-х лет жизни.	Дети старше 2-х лет, подростки.	Взрослые.
Диарея (частый, зловонный, большой по объему стул светлого цвета) Метеоризм и увеличение живота в размерах Тошнота, рвота Недостаточный прирост массы тела Недостаточное развитие жировой ткани Анорексия Истончение волос Психомоторное возбуждение Мышечный тремор	Диарея/запоры Анемия (железо/фолиевые дефицитная) Потеря аппетита Низкий рост и вес Остеопороз Проявления гиперчувствительности (диатез, аллергическая сыпь, поллиноз)	Диспепсия Боль в брюшной полости Потеря массы тела Психоэмоциональные нарушения (тревожность, депрессия и др.) Миопатия, невропатия Вторичные иммунодефицитные состояния Ассоциированные заболевания Анемии Поражение слизистой оболочки ротовой полости (афтозные язвочки, обложенность языка, воспалительные заболевания ротовой полости (глоссит, стоматит) Бесплодие, спонтанные аборт Боль в костях и суставах, остеопороз, переломы Синдром хронической усталости

Течение целиакии характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Чаще всего периоды клинической ремиссии охватывают возраст 4-7 лет и подростковый. Обострения могут протекать с прогрессирующим вовлечением новых органов и систем.

#### Диагностика.

Раньше целиакию диагностировали на основании клинических особенностей и повышения уровня антиглиадиновых антител. Сейчас разработаны алгоритмы диагностики целиакии, которые включают клинические особенности, серологические (АГА Ig A, Ig G, ЕМА Ig A, Ig G; ТТГ), морфометрические (биопсия кишки с морфометрией биоптата), генетические (HLA DQ-2, HLA DQ-8). У детей целиакию диагностируют поздно, что связано с определенными трудностями проведения инструментальных и морфологических исследований, атипичным её течением, частыми внекишечными проявлениями. При этом поздно начатое лечение или

его отсутствие ведет к дальнейшему развитию патологических изменений со стороны органов и систем ребенка.

Поэтому необходимо проведение скрининговой диагностики целиакии среди детей из групп риска по развитию целиакии. Для этого необходимо определение уровня антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе, с последующим проведением биопсии кишечника.

Также серологические тесты проводят если есть сомнения в соблюдении антиглиадиновой диеты (как показывают исследования диету соблюдают около 50-65%), а также для оценки ее эффективности.

Антитела к глиадину АГА впервые были описаны Berger в 1958 г.

Наиболее эффективным признано одновременное определение АГА обоих классов (Ig A, Ig G).

У детей АГА имеют высокую диагностическую ценность. У взрослых частота обнаружения АГА падает с увеличением возраста, поэтому они наименее подходят для проведения эпидемиологических исследований.

Уровни АГА Ig G у нелеченных больных целиакией тем ниже, чем старше были дети в момент выявления заболевания.

Высокие уровни антиглиадиновых антител часто обнаруживаются при гастроинтестинальных воспалительных и инфекционных заболеваниях:

- пищевой аллергии и аллергической энтеропатии,
- непереносимости белков коровьего молока,
- постинфекционных энтеритах,
- лямблиозе,
- болезни Крона,
- неспецифическом язвенном колите.

Антиэндомизиальные антитела (АЭМА):

Обнаружение АЭМА считается более чувствительным и специфичным при целиакии, чем антител к глиадину, и в некоторых исследованиях они приближаются к 100% (Korponay-Szabo I.R., 2003)

Ложноотрицательными бывают результаты теста у детей с целиакией в возрасте до 2 лет, что связывают с часто встречающимся у них относительным дефицитом IgA (Н.В. Вохмянина, М.О. Ревнова, 2004.). В отличие от АГА, при длительном соблюдении больными безглютеновой диеты, титр ЭМА может оставаться повышенным в течение многих лет.

Антитела к тканевой трансглутаминазе (TGA), как и АЭМА более специфичны чем АГА.

В отличие от ЭМА, метод относительно недорогой, количественный, легко воспроизводимый, поддается стандартизации.

При целиакии определение TGA IgA считается более специфичным (94 - 98%) чем IgG, но их диагностическая ценность ограничена у пациентов с дефицитом IgA.

Необходимо отметить, что если концентрация антител к глиадину в крови уменьшается с возрастом пациента, то концентрация антител к tTG остается на постоянном уровне. Считается, что TGA часто бывают ложноотрицательными у детей до 2 лет, а по данным М.О. Ревновой – вплоть до 7 лет (Ревна М.О., 2005.). Поэтому детям раннего возраста необходимо определение АГА Ig G, специфичность которых в этом возрасте достигает 95,5%.

К недостаткам серологических тестов можно отнести:

- 1) недостаточную специфичность АГА и низкую чувствительность аутоантител к ЭМА, ТТГ у детей, по сравнению со взрослыми;
- 2) серологические методы наиболее информативны только в активный период болезни, соответственно, затруднена интерпретация тестов при длительном соблюдении безглютеновой диеты;
- 3) недостоверность определения АГА-IgA при дефиците общего IgA и АГА-IgG при дефиците общего IgG.

Таким образом, серологические тесты целесообразно использовать:

- на предварительном этапе диагностики при подозрении на целиакию;
- при эпидемиологических (скрининговых) исследованиях населения, а также у детей из группы риска;
- при исследованиях родственников больных целиакией;
- при проведении нагрузок глютеном;
- при катамнестическом наблюдении больных целиакией, для контроля за соблюдением безглютеновой диеты.

По данным зарубежной литературы в настоящий момент считается, что наличие только АТТГ, не означает целиакию и может быть при синдроме Дауна, болезнях печени и сердца, детских инфекционных заболеваниях, псориазе. Но наличие положительных АТТГ выше чем в 10 раз свидетельствует в пользу целиакии и назначается безглютеновая диета, даже без проведения биопсии. Если у детей АТТГ отрицательные, то диагноз целиакии сомнительный. Если АТТГ ниже чем в 10 раз от референтных значений и нет возможности определить АЭМА и гены HLA DQ2 и/или DQ8, необходимо провести биопсию. При наличии 2-3 степени по классификации Marsh – диагноз целиакии бесспорный и назначается антиглиадиновая диета. При наличии 0 – 1 степени – или отсутствие целиакии или потенциальная форма целиакии.

Использование для установки диагноза только результаты серологической диагностики без биопсии является спорным, так как могут быть

как ложноположительные так и ложноотрицательные результаты. И диагноз можно поставить ребенку у которого целиакии нет. А это означает пожизненную диету. Поэтому золотым стандартом диагностики целиакии является биопсия тонкой кишки с качественным гистологическим исследованием биоптата (до начала безглютеновой диеты!), кроме случаев, когда АТТГ выше чем в 10 раз от референтных значений.

В 1969 году Европейское общество детских гастроэнтерологов рекомендовали проведение трех кишечных биопсий для диагностики целиакии (в начале заболевания, после начала антиглиадиновой диеты и после провокации).

После пересмотра в 1990 году, было предложено проведение одной биопсии у детей старше 2-х лет, с положительной серологической диагностикой и клинической картиной на антиглиадиновую диету. Биопсия у детей до 2-х летнего возраста требовала подтверждения по достижении 6 летнего возраста.

В настоящий момент для диагностики целиакии рекомендуется брать 2 биоптата из слизистой луковицы 12-перстной кишки и 2 из дистального отдела 12-перстной кишки.

Патогномоничных эндоскопических признаков нелеченной целиакии в настоящее время не выявлено, однако опытный эндоскопист может заподозрить целиакию у больного по таким признакам, как отек, уплощение складок, «поперечная исчерченность» складок или «ячеистый рисунок, мозаичная структура» слизистой, которые выявляются приблизительно у 80–90% больных в разных сочетаниях.

Диагностическим критерием целиакии на биопсии является атрофия слизистой с гипертрофией крипт. Морфологическая стадия целиакии устанавливается в соответствии с классификацией M.Marsh (1995 г.), который выделил 4 типа изменений слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании:

0 стадия – преинфильтративная (норма)

1 стадия – инфильтративная, при которой строение слизистой оболочки полностью сохранено. Подобная картина может наблюдаться у больных герпетиформным дерматитом и у 25% родственников больных целиакией 1-й степени родства. Клинически этой стадии соответствует латентный период течения заболевания. Синдром мальабсорбции отсутствует.

2 стадия- гиперпластическая, с появлением удлинения крипт.

3 стадия (А, В, С) – деструктивная (атрофия ворсинок, гипертрофия крипт увеличение МЭЛ), которая соответствует развернутой клинической картине целиакии.



4 стадия- гипопластическая (атрофия ворсинок, нормальная глубина крипт, нормальное количество МЭЛ).

Таблица 2. Модифицированная классификация Marsh (Oberhuber et al., 1999)

	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3a	Тип 3 b	Тип 3c
иэл	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсины	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

Классификация Marsh для клинициста:

Marsh 3 — высокая вероятность целиакии. Если АТТГ и/или АЭМА +, то целиакия.

Marsh 2 - целиакия менее вероятна. Если АТТГ и/или АЭМА +, то целиакия. Если АТТГ и/или АЭМА -, то исключить другие причины.

Marsh 1 - не специфично для целиакии. Если АТТГ и/или АЭМА +, то целиакия возможна.

Если АТТГ и/или АЭМА -, то вероятность целиакии низкая.

Основными гистологическими критериями атрофической энтеропатии (с учетом предварительного микроанатомического исследования), характерными для нелеченой целиакии, являются следующие признаки:

1. Полная атрофия или частичная субатрофия кишечных ворсинок (глубина ямок, валиков или коротких ворсинок не превышает 200 мкм) – встречается всегда.

2. Гипертрофия крипт, глубина которых пропорциональна толщине слизистой оболочки и варьирует от 250 до 600 мкм – встречается всегда.

3. Уплотнение эпителиального пласта на люминальной поверхности слизистой оболочки – встречается не всегда и не является абсолютным показателем.

4. Уменьшение относительного числа бокаловидных клеток – этот показатель варьирует.

5. Значительное увеличение числа МЭЛ – этот показатель варьирует от 40 до 150%.

6. Значительное увеличение содержания плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке СОТК (индекс инфильтрации достигает 3–4 баллов по четырехбалльной шкале) – встречается всегда.

7. Уменьшение толщины слизистой оболочки ниже 500 мкм (гипотрофия слизистой оболочки) – встречается у 80% больных, у остальных – толщина СОТК лежит в пределах средних значений (525–650 мкм).

В 2005 г. была предложена новая классификация, согласно которой выделяют лишь три степени целиакии (Corazza и Villanacci):

- степень А: это стадия Марш 1;
- степень В1 включает в себя стадии Марш IIIA и IIIB в связи с тем, что в практической работе их различить невозможно;
- степень В2 соответствует стадии Марш IIIC.

Биопсию можно не проводить при наличии типичных симптомов целиакии, положительных результатов серологических исследований (АТТГ выше чем в 10 раз от референтных значений), а также наличия генов HLA DQ2 и/или DQ8.

У пациентов группы риска по развитию целиакии без наличия типичных симптомов необходимо определить наличие генов HLA DQ2 и/или DQ8. Гены отсутствуют – целиакии нет. При наличии генов проводят определение АТТГ и общего Ig A. При отрицательных результатах – целиакии нет. Результат при котором АТТГ выше чем в 3 раза от референтных значений – проводят биопсию и наличие 2-3 степени по классификации Марш подтверждает диагноз целиакия. При 0-1 степени – предполагает наличие потенциальной формы целиакии. Результат при котором АТТГ ниже чем в 3 раза от нормы, требует определения АЭМА. При положительном результате – биопсия. При отрицательном - отсутствие целиакии.

#### Лечение.

Единственная терапия при целиакии – это пожизненная строгая антиглиадиновая диета с исключением продуктов содержащих злаковые культуры. При этом следует учитывать, что кроме «явного» глютена в продуктах может присутствовать «скрытый» глютен. «Явный» глютен – указывается на упаковке, а «скрытый» нет. «Скрытый» глютен может применяться в качестве пищевых добавок. Рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют < 20 ppm (20 мг на 1 кг сухого продукта). Некоторые лекарства содержат глютен, поэтому необходимо строго изучить инструкцию или проконсультироваться с врачом или фармацевтом, прежде чем назначать их.

Крупями не содержащими глютен считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено.

В настоящий момент созданы специализированные безглютеновые продукты – заменители хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий (хлеб, макароны, кексы, печенье, йогурты, мука) для питания больных с целиакией. В Украине эти продукты представлены фирмами «Доктор Шер» (Италия), «Оргран».

Созданы молочные смеси для питания детей первого года жизни и лечебные смеси не содержащие глютен. Выпускают детские каши без глютена фирмы «Нестле», «Детолакт». На отсутствие глютена в продукте указывает знак «перечеркнутый колосок».

Элиминация глиадина является основополагающим в лечении Ц, но необходима коррекция дефицитных состояний, возникших на фоне синдрома мальабсорбции, и вторичных нарушений со стороны других органов и систем.

Рекомендуется назначение витаминов, ферментов, препаратов кальция, железа. Только при тяжелом торпидном течении прибегают к глюкокортикоидам.

Прогноз благоприятный при своевременно начатой, строгой пожизненной диете.

В мире проблема целиакии является достаточно актуальной. Проводятся исследования направленные на:

- создание «безглютеновых» сортов злаковых;
- иммунизацию грудных детей (создание вакцин против целиакии);
- поиск новых лекарственных средств:
  - блокаторов выработки зонулина,
  - блокаторов тканевой трансклутаминазы,
  - блокаторов дезаминирования глиаина.

Существует множество организаций, обществ, ассоциаций, которые занимаются проблемами больных целиакией. Основные задачи и цели обществ больных целиакией: распространение информации о целиакии на всех уровнях общества; забота об интересах больных целиакией; социальная поддержка; организационное развитие общества.

На Украине также создано общество больных целиакией, задача которого информировать нас о целиакии и помочь нам в проблемах диагностики, питания и решении социальных проблем, но многие проблемы пока так и остаются нерешенными:

- Отсутствие закона о маркировки продуктов на содержание в них глютена
- Небольшой выбор продуктов ( всего 2 производителя)
- Высокая цена импортных продуктов
- Отсутствие контроля за отечественными производителями (в основном макаронные изделия)
- Социальная незащищенность пациентов:
- Нет групп в детских садах, со специализированным питанием
- В учебных заведениях дети не обеспечиваются специализированным питанием
- Нет социальной дотации для больных целиакии
- Инвалидность на короткий срок.

Отсутствует настороженность врачей: педиатров, подростковых врачей, терапевтов, аллергологов, гинекологов, гастроэнтерологов, неврологов и других. Все случаи торпидного течения любой патологии требуют исключения целиакии, заболевания разрушающего из года в год организм человека начиная от детского до зрелого возраста. Своевременная диагностика и правильно назначенная диета резко изменяют качество жизни и прогноз пациентов и позволяют уменьшить затраты на лечение.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АРТРАЛГИЙ У ДЕТЕЙ**

**Волосовец А.П., Кривоустов С.П.**

***Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца***

Артралгии у детей - нередкая причина обращаемости к врачу. Боль в суставах может быть связана с множеством причин и в группу ревматических болезней входит более 100 наименований, объединяющих болезни воспалительного и дистрофического характера. Артриты - разнообразные по происхождению воспалительные заболевания суставов, при которых поражаются синовиальная оболочка, суставной хрящ, капсула сустава и другие его элементы. По распространенности различают моноартрит (поражение одного сустава), олигоартрит (поражение до 4 суставов включительно), полиартрит (поражение 5 суставов и более).

Клиническая картина складывается из таких характерных признаков, как боль в суставе (артралгия), припухлость и выпот (дефигурация), повышение кожной температуры, появление гиперемии и нарушение функции. Дифференциальная диагностика этих заболеваний представляет трудности из-за многообразия клинических вариантов; наличия зон роста; трудности распознавания воспалительных заболеваний; частого развития различных повреждений у детей травматического генеза; большой варибельности врожденных диспластических процессов и др.

У детей причинами артритов могут быть инфекции (острая ревматическая лихорадка, инфекционный артрит, реактивный артрит, др.), ювенильный ревматоидный артрит, артриты на фоне соматической патологии, в частности, системы крови, при патологии опорно-двигательного аппарата как остеохондропатия головки бедренной кости, эпифизеолиз головки бедренной кости и др.

При обследовании ребенка с артралгией или артритом подробно расспрашивают о начале заболевания, каким оно было - быстрым или постепенным, какие суставы были поражены, сохранялись ли симптомы постоянно или на время исчезали. Уточняют, были ли отек околосуставных тканей, изменение формы сустава и покраснение кожи или только боль. Большое значение имеет семейный анамнез.

Основные вопросы по Дж. Мерта (1999) при артралгии/артрите:

- каково место наибольшей болезненности?
- постоянно болят одни и те же суставы?
- что провоцирует боль?
- беспокоит ли боль ночью?
- не чувствуете ли скованности движений?

- не беспокоят ли скованность и боль утром, после сна?
- как влияют движения и физическая нагрузка на боль и скованность?
- не беспокоит ли боль в плечах?
- были ли травмы?
- не было ли недавно сыпи, лихорадки, озноба, потливости?
- нет ли слабости, усталости?
- не менялся ли цвет мочи?
- не болело ли горло?
- не было ли насморка?
- не беспокоит ли боль в шее и пояснице?
- не было ли поноса?
- не было ли покраснения глаз и жжения?
- какие лекарства принимал?
- пьет ли сырое молоко?
- не кусали ли клещи?
- не ездил ли за границу?

При обследовании отмечают признаки артрита - покраснение кожи, местное повышение температуры, отек околосуставных тканей, а также увеличение сустава, деформацию, ограничение движений, боль, выпот в полость сустава. Внимательно обследуют каждый сустав. Роль рентгенографии по-прежнему велика, но нужно иметь в виду, что на ранних стадиях болезни рентгенологических изменений часто еще нет. Для определения возбудителя инфекционного артрита или антител к нему используют серологические реакции. Лабораторные исследования также широко используют, они включают определение ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, антител к нативной ДНК. Определение LE-клеток используют реже, вместо этого определяют антинуклеарные антитела и антитела к нативной ДНК.

Основные лабораторные и инструментальные методы при артритах включают:

- общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, СОЭ
- биохимическое исследование крови
- бакпосев крови
- общий анализ мочи
- исследование синовиальной жидкости, в том числе бакпосев
- рентгенографию суставов
- исследование крови на ревматоидный фактор
- исследование крови на антинуклеарные антитела
- исследование крови на антитела к нативной ДНК
- серологические исследования для определения возбудителя
- определение титров антистрептолизина О, антиДНКазы В и антигиалуронидазы
- исследование крови на антитела к ВИЧ по показаниям

- артроскопию, биопсию, сцинтиграфия костей по показаниям

### **Основные причины болей в конечностях у детей:**

ревматические и другие воспалительные заболевания:

- ювенильный ревматоидный артрит
- системная красная волчанка
- дерматомиозит
- полиартериит
- васкулиты
- склеродермия
- пурпура Шенлейна-Геноха
- остеомиелит
- другие

серонегативные спондилоартропатии:

- псориатический артрит
- реактивные артриты
- другие

инфекционные заболевания:

- бактериальные артриты
- артриты при вирусных заболеваниях
- грибковые артриты
- туберкулез
- другие

ревматические артриты

иммунодефицитные состояния

- ВИЧ
- гипогаммаглобулинемия
- дефицит Ig A

врожденные и метаболические заболевания

- мукополисахаридозы
- болезнь Фабри
- другие

травмы

остеохондропатии

- болезнь Пертеса
- болезнь Осгуда - Шляттера
- другие

неопластические процессы

- лейкемия
- нейробластома
- лимфома
- остеосаркома
- другие

заболевания системы крови

- гемофилия

- гемоглобинопатия

другие заболевания и синдромы

- фибромиалгия
- боли роста
- другие

### **Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)**

ЮРА - хроническое воспалительное заболевание суставов у детей до 16 лет с неизвестной этиологией и сложным патогенезом, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением и сопровождающееся вовлечением внутренних органов, нередко заканчивающееся инвалидизацией. Заболеваемость ЮРА в мире у детей в возрасте  $\leq 15$  лет составляет 13,9 на 100 000 в год, распространенность данной патологии - 113 на 100 000 детей (Michael L. Miller and James T. Cassidy, 2007).

Появляются скованность и боль в мелких суставах кистей и стоп, которые усиливаются к утру, после длительного пребывания в одном положении и исчезают при движениях. При физикальном исследовании определяется увеличение объема сустава за счет выпота в полость сустава, отека и пролиферации синовиальной оболочки, кожа над суставами теплая, околосуставные ткани мягкие, ограничение объема движений из-за боли, отмечается боль при пальпации сустава, атрофия мышц, на поздних стадиях - деформация суставов, подвывихи, анкилозы. При ревматоидном артрите поражаются следующие суставы: запястно-пястные и проксимальные межфаланговые суставы кисти, дистальные межфаланговые суставы кисти, лучезапястные, локтевые и плечевые суставы, плюснефаланговые и голеностопные суставы, суставы предплюсны, коленные (часто) и тазобедренные (на поздних стадиях) суставы, височно-нижнечелюстные суставы, шейный отдел позвоночника. Межфаланговые суставы стопы не поражаются. В целом, возможны две основные формы - преимущественно суставная и суставно-висцеральная в соотношении 65-70% и 35-30% соответственно.

Лабораторные и инструментальные исследования: увеличение СОЭ, иногда нормоцитарная нормохромная анемия, ревматоидный фактор (в 80-85% случаев), антинуклеарные антитела (в 30% случаев). Рентгенологические изменения: краевые эрозии суставных поверхностей, сужение суставной щели, остеопороз эпифизов, кисты, на поздних стадиях разрушение эпифизов, подвывихи, анкилозы.

Диагностические критерии ЮРА:

Клинические признаки:

- 1) артрит продолжительностью 3 мес и более

- 2) артрит второго сустава, возникший через 3 мес и позже
- 3) симметричное поражение мелких суставов
- 4) контрактуры суставов
- 5) тендосиновит или бурсит
- 6) мышечная атрофия
- 7) утренняя скованность
- 8) ревматоидное поражение глаз
- 9) ревматоидные узелки
- 10) выпот в полость суставов

Рентгенологические признаки:

- 1) остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза
- 2) сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов
- 3) нарушение роста костей
- 4) поражение шейного отдела позвоночника

Лабораторные признаки:

- 1) положительный ревматоидный фактор
- 2) положительные данные биопсии синовиальной оболочки

В зависимости от количества выявленных положительных признаков определяют степень вероятности наличия заболевания (при обязательном наличии артрита): 3 признака - вероятный ювенильный ревматоидный артрит; 4 признака - определённый ювенильный ревматоидный артрит; 8 признаков - классический ювенильный ревматоидный артрит.

Суставно-висцеральная, или системная форма включает 5 признаков: упорная высокая лихорадка, полиморфная аллергическая сыпь, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, артралгии/артрит. Может быть синдром Стилла, чаще у детей дошкольного возраста, и синдром Висслера-Фанкони, чаще у школьников. Длительно рецидивирующее течение ЮРА может осложниться вторичным амилоидозом, чему способствует постоянная циркуляция в кровеносном русле иммунных комплексов. Амилоид откладывается в стенках сосудов, в почках, печени, миокарде, кишечнике, что приводит к нарушению их функций. Чаще всего амилоидоз поражает почки, о чём свидетельствует стойкая протеинурия с развитием в последующем хронической почечной недостаточностью.

### **Ревматический полиартрит**

Ревматизм (острая ревматическая лихорадка) - токсико-иммунологическое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, которое развивается у предрасположенных к нему лиц в связи с острой инфекцией, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А.

Ревматический полиартрит имеет в своей основе острый синовит. Чаще болеют дети в возрасте 7-15 лет в виде преходящего олигоартрита, реже -



моноартрита. Характерны сильные боли в крупных и средних суставах, чаще симметрично, чаще коленных и голеностопных, припухлость, гиперемия кожи в области суставов, резкое ограничение движений, очень характерен летучий характер болей, быстрый купирующий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие остаточных суставных явлений. Поражение суставов часто сочетается с кардитом, но может быть и изолированным.

Диагностические критерии ревматизма Киселя–Джонса–Нестерова хорошо известны, впоследствии они были несколько модифицированы, и в настоящее время в соответствии с рекомендациями ВОЗ, должны применяться диагностические критерии Джонса, пересмотренные Американской ассоциацией кардиологов в 1992 году. Достаточно 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых критериев. Однако, если отсутствуют указания на недавно перенесенную стрептококковую инфекцию (повышение титров АСЛ-0 или других противострептококковых антител; выделение из зева стрептококка группы А; недавно перенесенная скарлатина), то диагноз маловероятен.

Большие критерии:

- 1) кардит
- 2) полиартрит
- 3) хорея
- 4) кольцевидная эритема
- 5) подкожные узелки

Малые критерии:

- 1) предшествующие ревматическая лихорадка или ревматический порок сердца
- 2) артралгии
- 3) лихорадка
- 4) острые фазовые реакции – повышение СОЭ, лейкоцитоз, появление С-реактивного белка,
- 5) удлинение интервала Р-Q на ЭКГ.

**Реактивные артриты (РеА, реактивные артропатии).** Термин «реактивный артрит» введен в литературу в начале 70-х годов XX в. финскими учеными К. Aho и Р. Ahvonen для обозначения артритов, развивавшихся после перенесенной иерсиниозной инфекции.

В настоящее время к РеА относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений, чаще после кишечной или урогенитальной инфекции. В преобладающем большинстве случаев РеА ассоциируется с острой или персистирующей кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella Newcastle*, *Campylobacter jejuni*), с

острой или персистирующей урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*.

Инфекции респираторного тракта, связанные с *Mycoplasma pneumoniae*, и особенно *Chlamydophila pneumoniae*, также могут служить причинами развития РеА. Имеются также данные о связи РеА с кишечной инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* и некоторыми паразитарными инфекциями.

Диагноз РеА устанавливается в соответствии со следующими диагностическими критериями. Это - периферический артрит: асимметричный, олигоартрит, преимущественное поражение суставов ног; инфекционные проявления: диарея, уретрит, время возникновения - за 2–4 нед до развития артрита; лабораторное подтверждение инфекции желательно при наличии клинических проявлений инфекции и обязательно при отсутствии явных клинических проявлений инфекции; критерии исключения артрита другой причины.

Классическим проявлением РеА является болезнь Рейтера или уретро-окуло-синовиальный синдром. Болезнь Рейтера в настоящее время рассматривается как особая форма РеА и характеризуется классической триадой клинических симптомов: уретрит, конъюнктивит, артрит. Характерен асимметричный олигоартрит, реже - полиартикулярный вариант артрита. Артрит протекает с ярко выраженной болевой реакцией, деформацией суставов преимущественно за счет экссудации в полость сустава и периартикулярного отека мягких тканей, повышением местной температуры, гиперемией кожи над суставом. При болезни Рейтера в основном поражаются коленные, голеностопные суставы, суставы первого пальца стопы, реже - крестцово-подвздошное сочленение и поясничный отдел позвоночника, возможно вовлечение лучезапястных и локтевых суставов. Примерно у 50% больных асимметричный олигоартрит сочетается с развитием энтезита и энтезопатий (боль и болезненность при пальпации в местах прикрепления сухожилий к костям).

Диагностика РеА основывается на клинико-анамнестических данных, включающих наличие характерного суставного синдрома, связанного с инфекционным процессом. В связи с тем, что инфекция, предшествующая развитию РеА, не всегда бывает ярко выражена, в процессе диагностики особую значимость приобретают данные дополнительных лабораторных исследований. Для идентификации триггерных инфекций используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы.

**Постреспираторный носоглоточный артрит** характеризуется воспалительным поражением суставов после инфекции, чаще стрептококковой

этиологии. Он имеет важное значение для практической педиатрии. Диагностические критерии: интервал между инфекцией и артритом - 1-4 недели, течение нетяжкое, доброкачественное, поражаются крупные, средние суставы по типу моно-, олигоартрита, восстановление функции опорно-двигательного аппарата наблюдается после санации хронических очагов инфекции. В крови - повышение титров антистрептококковых антител (АСЛО, АСГ, АСК), повышение СОЭ, острофазовых показателей и т.д.

К постстрептококковому реактивному артриту относят артрит с вовлечением  $\geq 1$  сустава, ассоциированный со стрептококковой инфекцией группы А и не отвечающий критериям Джонса для диагностики острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

**Аллергический артрит (полиартрит)** – одно из проявлений повышенной чувствительности организма к чужеродному антигену. При этом в основе механизма развития воспаления суставов и большинства других симптомов лежит иммунная реакция, связанная с формированием антител к белку лечебной сыворотки или лекарственному веществу, приобретающему антигенные свойства после соединения с белками крови или тканей. В большинстве случаев в патогенезе аллергических артритов ведущую роль играют циркулирующие иммунные комплексы. Заболевание развивается сразу после введения (обычно повторного) сыворотки или лекарственного препарата либо спустя 4-12 дней. Например, возможно возникновение иммунного синовита при лечении инфекционных заболеваний антибиотиками. При ошибках в дифференциальной диагностике аллергический артрит может быть принят за острую ревматическую лихорадку или реактивный артрит. Аллергический артрит, обусловленный препаратами, применяемыми при лечении злокачественных новообразований, следует отличать от паранеопластического артрита.

Аллергический артрит в подавляющем большинстве случаев развивается остро или подостро. Поражаются преимущественно крупные суставы. Суставной синдром при этом чаще всего носит моно- или олигоартикулярный характер. Однако в некоторых случаях наблюдается симметричное поражение мелких суставов кистей, как при ревматоидном артрите. Признаки воспаления суставов обычно выражены умеренно, отсутствуют значительные изменения СОЭ и острофазовых показателей, однако характерна эозинофилия. Наряду с артритом могут наблюдаться проявления крапивницы, отека Квинке, многоформной экссудативной эритемы, а в тяжелых случаях - токсический эпидермальный некролиз. Чаще всего аллергический артрит характеризуется непродолжительным течением, но возможны рецидивы.

При постановке диагноза аллергического артрита (полиартрита) должен использоваться мультидисциплинарный подход с консультацией ребенка как детским аллергологом, так и детским кардиоревматологом.

**Вирусный артрит** - воспалительные заболевания суставов, обусловленные вирусной инфекцией. В настоящее время известно, что около 30 вирусов могут вызывать развитие острого артрита. Наиболее часто вирусные артриты вызываются вирусами краснухи, гепатита В и С, иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирусом В19, альфа-вирусами, реже вирусами кори, оспы, энтеровирусами, аденовирусами, вирусами герпеса, Т-лимфотропным вирусом человека типа I. Диагностика основана на связи с вирусной инфекцией. Клиническая картина чаще представлена артралгиями, чем артритами. Клинические симптомы наблюдаются в течение 1–2 нед и исчезают без остаточных явлений.

Артрит при краснухе развивается чаще всего одновременно с генерализованной пятнисто-папулезной сыпью, реже - за несколько дней до сыпи; поражаются преимущественно суставы запястья, мелкие суставы рук (проксимальные и дистальные межфаланговые суставы), значительно реже коленные, локтевые суставы; характерны теносиновиты, возможно развитие синдрома запястного канала; артриты проявляются болями, отеком, покраснением кожи в области пораженных суставов, нарушением их функции; поражение суставов обычно двустороннее, часто асимметричное; артрит сопровождается лимфаденопатией; артрит обычно подвергается обратному развитию в течение 2-3 недель; при рентгенографии суставов патологические изменения не обнаруживаются. Общий анализ крови: лейкопения, относительный лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

Артрит при вирусном гепатите В и С появляется обычно в преджелтушном периоде и исчезает в разгар желтухи; характерен двусторонний симметричный артрит с преимущественным поражением проксимальных межфаланговых суставов, реже - коленных, плечевых, тазобедренных, локтевых, голеностопных суставов; характерно внезапное появление болей, утренней скованности, болезненности и гиперемии кожи в области пораженных суставов; клиническое выздоровление полное; при рентгенологическом исследовании суставов патологии не выявляется. Общий анализ крови: лейкопения, умеренное увеличение СОЭ.

Артрит при эпидемическом паротите: характерен острый асимметричный мигрирующий артрит с болями, скованностью, выпотом, кожной эритемой с преимущественным поражением коленных, голеностопных, реже - плечевых, локтевых, голеностопных суставов кисти; поражение суставов развивается через 4 недели от начала болезни.

Поражение суставов при аденовирусной инфекции: развивается артрит преимущественно коленных суставов; одновременно с артритом имеются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, лихорадка, миалгия, общая слабость; в крови повышены титры антител к аденовирусам.

Поражение суставов при ВИЧ-инфекции. Основные проявления: острый болезненный олигоартрит преимущественно суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных); поражение сухожилий стопы, боли в ахилловом сухожилии; продолжительность симптоматики от недели до нескольких месяцев.

**Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз).** Диагностика основана на данных анамнеза: пребывание пациента в эндемичной зоне, наличие в анамнезе факта укуса клеща. Подтверждают диагноз серологическими методами, которые выявляют антитела к *Borrelia burgdorferi*. Ведущую роль в патогенезе артритов несут липосахариды, входящие в состав боррелий, которые стимулируют секрецию интерлейкина-1 клетками моноцитарно-макрофагального ряда, некоторыми Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и др. Интерлейкин-1 в свою очередь стимулирует секрецию простагландинов и коллагеназы синовиальной тканью, т. е. активирует воспаление в суставах, что приводит к резорбции кости, деструкции хряща, стимулирует образование паннуса. Замедленный иммунный ответ, связанный с относительно поздней и слабовыраженной боррелиемией, развитие аутоиммунных реакций и возможность внутриклеточной персистенции возбудителя являются одними из основных причин хронизации инфекции. Артрит чаще возникает в одном или нескольких крупных суставах, но возможно вовлечение в процесс и более мелких суставов. Артрит характеризуется перемежающимся течением: эпизоды обострения, до 6 месяцев, сменяются ремиссиями, продолжительность которых без лечения может достигать нескольких лет, при прогрессировании возможно формирование анкилоза.

**Бактериальный (септический) артрит** представляет собой быстропрогрессирующую патологию, обусловленную непосредственной инвазией сустава гноеродными микроорганизмами. Теоретически все известные бактерии могут его вызвать. Самым распространенным этиологическим агентом является *S. aureus*, на втором месте - стрептококки.

Проникновение возбудителя в сустав может происходить несколькими путями: гематогенная диссеминация при транзиторной или стойкой bacteriemии, как следствие отдаленных первичных очагов инфекции, лимфогенное распространение из близлежащих к суставу очагов инфекции, ятрогенный путь при проведении артроцентеза или артроскопии, проникающие травмы.

Инвазия бактерии в сустав сопровождается активным воспалительным клеточным ответом. В дальнейшем происходит стимуляция иммунного ответа и высвобождение разнообразных медиаторов воспаления. Накопление провоспалительных цитокинов и продуктов аутолиза фагоцитов – протеаз влечет за собой торможение синтеза хряща и его деградацию с последующей деструкцией хрящевой и костной ткани и формированием костного анкилоза. Клиническая картина характеризуется острым началом с интенсивной болью, припухлостью, гиперемией кожи и гипертермией пораженного сустава. В большинстве случаев имеет место лихорадка.

При анализе периферической крови выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение СОЭ. Основу диагностики составляет развернутый анализ синовиальной жидкости, полученной с помощью пункционной аспирации из пораженного сустава (результат посева синовиальной жидкости на флору с определением чувствительности к антибиотикам). Рентгенография сустава также входит в число первоочередных диагностических мероприятий, в том числе для исключения остеомиелита.

**Болезнь Пертеса** (остеохондропатия эпифиза головки бедра, болезнь Легг-Кальве-Пертеса). В подавляющем большинстве случаев страдают мальчики в возрасте 3-14 лет. Ранними проявлениями болезни Пертеса являются боль в коленном и тазобедренном суставе, которая периодически то появляется, то исчезает, имеет место сгибательно-разгибательная контрактура бедра и нарушения ротационных движений без сопутствующих признаков. В дальнейшем присоединяются боль, хромота, атрофия ягодичных и бедренных мышц. Рентгенологическими признаками I стадии болезни являются расширение и уплотнение тени мягких тканей, окружающих тазобедренный сустав, остеопороз костей тазобедренного сустава и костей таза, неоднородность, пятнистость эпифиза и шейки бедра, уплощение сферического контура эпифиза.

**Болезнь Осгуда - Шляттера** (остеохондропатия бугристости большеберцовой кости) - нарушение в области колена (на передней поверхности), где большое сухожилие подколенной чашечки (пателлярное сухожилие) прикрепляется к кости голени. Встречается преимущественно у мальчиков-подростков. Считается, что давление на кость от сухожилия, тянущегося во время физической активности, ведет к появлению симптомов болезни Осгуд-Шляттера. Клинически отмечается локальная боль в области нижней части колена, боль в коленном суставе при ходьбе, надавливании или приседании, отек и неприятные ощущения в области колена, возможно появление острой боли в передней части колена, в той области, где сухожилие

коленной чашечки присоединяется к берцовой кости. Рентгенологически определяются фрагментация, разрыхление зоны роста, уменьшение в размере апофиза бугристости большеберцовой кости.

**Болезнь Келера I** (остеохондропатия ладьевидной кости стопы) начинается с появления болей в области тыльной поверхности стопы, хромоты, припухлости на уровне ладьевидной кости. **Болезнь Келера II** (остеохондропатия головки плюсневых костей) проявляется болями у основания II-III пальцев стопы, усиливающиеся при ходьбе и пальпации, припухлостью без признаков воспаления.

**Травматический артрит** возникает вследствие ушиба сустава или насильственного движения, превышающего физиологические пределы. Чаще поражаются коленный, локтевой, плечевой, голеностопный суставы. Появляется боль, припухлость, нередко возникает гемартроз. При аспирации суставного выпота, имеющего в таких случаях кровянистую окраску, сгустки крови обнаруживаются редко и только при очень тяжелых повреждениях суставных тканей.

**Псориатический артрит (псориатическая артропатия)** встречается примерно у 7% больных псориазом. Могут поражаться дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп, часто в сочетании с трофическими изменениями соответствующих ногтевых пластинок. Характерны одновременное поражение всех суставов одного и того же пальца, сосискообразная деформация пальцев, багрово-синюшное окрашивание кожи над пораженными суставами, развитие остеолитического процесса, вовлечение крестцово-подвздошных сочленений (сacroилеит) и позвоночника (спондилоартрит). Однако чаще, чем описанный классический вариант, встречаются псориатический моно- или олигоартрит крупных суставов, а также полиартрит, напоминающий ревматоидный артрит. Особенно тяжелая форма псориатического поражения суставных тканей - так называемый мутилирующий, обезображивающий артрит, обусловленный остеоллизом фаланг пальцев, сопровождающийся их укорочением и подвывихами.

**Боли роста.** Понятие «боль роста» впервые было применено Duchamp в 1923 году в его работе «maladie de la croissance». Исключение какого-либо заболевания является решающим условием в постановке диагноза. Чаще встречается у лиц в возрасте от 4 до 19 лет. Обычно это - ночные боли в области нижних конечностей без указания на перенесенную травму. Чаще всего речь идет о возникающих с интервалами болях, которые появляются не чаще чем 1-2 раза в неделю, или даже 1 раз в месяц, иногда возникает ослабление боли при успокоении ребенка или при проведении массажа ног или области колена.

Относительно теорий происхождения болей роста: по Staheli, при толчках роста происходит относительное укорочение структур мягких частей, при быстром и выраженном росте в длину в области конечностей мышцы, связки, сухожилия, периост оказываются под напряжением. Wright и Rang обнаружили в эксперименте на животных полярность роста конечностей, а если эти данные перенести на рост ребенка, то оказывается вероятным, что в течение процесса роста оказывающийся в натяжении периост может вызывать боль. Наряду с этим, обсуждается усталость чрезмерно перегруженных молодых костей, вторичная перегрузка в рамках сколиоза, неправильного положения ног, разницы длины конечностей или чрезмерная антеторсия тазобедренного сустава, а также соматизация психосоциальных конфликтов. Таким образом, проблема артралгий/артрита в практике педиатра остается очень актуальной. Она требует мультидисциплинарного подхода с лабораторно-инструментальной диагностикой и консультированием.

В заключение также хочется подчеркнуть, что суставные боли - это не всегда первый признак артрита. Артралгия не обязательно является признаком артрита (воспаления сустава). Артралгии могут вызвать такие причины как: тенденит (воспаление сухожилия); бурсит (воспаление тонкой суставной сумки, покрывающей крупные суставы); травмы, вызванные механическим воздействием на суставы, например, разрывы связок или хрящей, а также разнообразные несуставные заболевания (фибромиалгия, грипп, др.).



## **ЦИАНОЗ У ДЕТЕЙ**

**Волосовец А.П., Кривопустов С.П.**

***Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца***

Цианоз – синюшная окраска кожи и слизистых оболочек, обусловленная высоким содержанием в крови восстановленного гемоглобина. Следует отличать истинный цианоз от ложного, который обусловлен попаданием в кровь красителей или отложением в коже различных веществ, вызывающих синюшный цвет кожи.

Истинный цианоз является симптомом гипоксемии (общей или локальной) и появляется при концентрации в капиллярной крови восстановленного гемоглобина более 50 г/л (при норме до 30 г/л); он отчетливее выражен у больных с полицитемией, а при анемии появляется лишь тогда, когда более половины гемоглобина становится восстановленным.

Наиболее часто цианоз наблюдается при дыхательной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, наличии препятствий венозному току крови, а также метгемоглобинемиях, возникающих при отравлениях метгемоглобинообразователями, а также вследствие всасывания эндогенных нитритов из кишечника при пищевой токсикоинфекции.

По происхождению и проявлениям принято различать так называемый центральный, диффузный и периферический, акроцианоз.

Центральный цианоз связан с повышением концентрации восстановленного гемоглобина в артериальной крови, что наблюдается при нарушении оксигенации крови, например, при дыхательной недостаточности у больных с бронхолегочной патологией, при стенозе легочного ствола, тромбоэмболии легочных артерий, первичной гипертензии малого круга кровообращения либо при смешении артериальной и венозной крови при наличии врожденных и приобретенных пороках сердца.

Выраженность цианоза варьирует от слегка цианотичного оттенка губ до темной сине-красной, сине-фиолетовой или сине-черной окраски кожи всего тела. Более заметен он на слизистых оболочках и на участках тела с тонкой кожей, на языке, губах, лице, под ногтями. Акроцианоз проявляется синюшностью кожи участков тела, обычно наиболее удаленных от сердца, он обусловлен повышением концентрации восстановленного гемоглобина в крови капилляров, где резко замедлен кровоток или местным нарушением тонуса сосудов, например, при охлаждении. Акроцианоз хорошо выражен на стопах, кистях, иногда на губах, кончике носа, ушах.

Клинически важна оценка остроты развития цианоза. Остро возникающий цианоз за секунды, минуты наблюдается при асфиксии,

тампонаде сердца, тромбоэмболии легочных артерий. Подостро, в течение нескольких часов до суток, цианоз развивается при тяжелом приступе бронхиальной астмы, пневмонии, отравлении метгемоглобинообразователями. При хронических заболеваниях сердца и легких цианоз развивается исподволь, постепенно.

При дифференцировании центрального диффузного и периферического цианоза учитывают не только видимую его распространенность, но и сопутствующие признаки. Например, при центральном цианозе кожа теплая на ощупь, а при акроцианозе - холодная. Цианоз легочного происхождения исчезает или уменьшается после вдыхания чистого кислорода, а периферический и центральный при веноартериальных шунтах при этом сохраняется. При массаже мочки уха синюшность ее исчезает только при периферическом цианозе.

Цианоз может возникать в любом возрасте, особенно часто представляет большую проблему у новорожденного. Цианоз у детей при рождении и в первые недели жизни может быть кардиальным, респираторным, церебральным, метаболическим, гематологическим.

У детей диффузный цианоз, проявляющийся сразу же или в ближайшие дни после рождения, чаще всего обусловлен врожденными «синими» пороками сердца. Интенсивность его зависит от размеров веноартериального шунта, от объема крови, протекающей через легкие, и от концентрации гемоглобина в крови. В части случаев он проявляется только при временном повышении давления в правых полостях сердца при крике, плаче или в связи с заболеваниями органов дыхания.

В целом, при врожденных пороках сердца для возникновения цианоза при ВПС необходимо наличие право-левого (веноартериального) шунта, что бывает при внутрисердечном и внутридуктальном сообщении и стенозе легочной артерии (например, тетраде Фалло); единой камеры, в которой будет смешиваться системный и легочный кровоток (например, единственный желудочек); выраженного венозного застоя в легких при левожелудочковой недостаточности из-за обструктивных пороков левого сердца (митральный стеноз, стеноз аорты).

При ряде врожденных пороков сердца встречается дискретный цианоз. Так, цианоз на ногах при нормальных кожных покровах на руках бывает при преддуктальной коарктации аорты или гипоплазии левого желудочка. Наличие цианоза на руках и его отсутствие на ногах характерно для транспозиции магистральных сосудов в сочетании с гипоплазией или перерывом дуги аорты. Появление цианоза в позднюю стадию заболевания наблюдается при синдроме

Эйзенменгера, когда развивается вено-артериальный сброс крови через септальный дефект (Белозеров Ю.М., 2004).

Респираторный диффузный цианоз отмечается при ателектазе легких, стенозирующем крупе, аспирационной асфиксии, гиалиново-мембранной болезни, пневмонии и других бронхолегочных заболеваниях. Также к причинам нереспираторного цианоза у новорожденного относят внутричерепное кровоизлияние; введение матери седативных препаратов; менингит; метгемоглобинемию; гипогликемию; сепсис; холод. Метгемоглобинемия может быть приобретенной после экспозиции с анилиновыми красителями, нитробензином, нитритами или нитратами, а также возникает как врожденное нарушение вследствие недостаточности редуктазы цитохрома NADH и нарушения гемоглобина М.

Следует помнить о возможности первичной легочной гипертензии новорожденного или шунтировании справа налево через открытый ductus arteriosus и/или овальное отверстие у ребенка с первичным легочным заболеванием.

В целом, с целью дифференциации центрального цианоза используют следующие тесты:

- Гипероксидный тест при дыхании 100% кислородом через маску не менее 10 мин увеличивается парциальное давление кислорода (более 100 мм рт.ст.). При кардиальном генезе цианоза данный тест отрицательный, при респираторном - положительный. При легочном цианозе РаО<sub>2</sub> становится выше, чем 150 мм рт.ст., а при сердечной право-левом шунте РаО<sub>2</sub> повышение не более чем на 10-30 мм рт.ст.
- Гипервентиляционный тест - (ЧД 70-80 и более в течение 5-10 минут) - при этом цианоз не уменьшается - при пороках с внутрисердечным шунтом и уменьшается или исчезает при синдроме персистирующего фетального кровообращения.
- Проба с двумя пульсоксиметрами (преддуктальный пульсоксиметр расположен на пальце правой руки, постдуктальный - на пальце ноги): значения пре > пост имеют место при синдроме персистирующего фетального кровообращения, пре < пост при транспозиции магистральных артерий, пре = пост при врожденных пороках сердца с внутрисердечным шунтированием.

Известны 3 основных категории ВПС, вызывающих цианоз:

- пороки, которые приводят к сниженному кровотоку и в основе являются сочетанием обструкции пульмонального кровотока и шунта справа налево на предсердном и/или желудочковом уровнях: тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов с септальным дефектом и пульмональный стеноз;
- дефекты, приводящие к нормальному или повышенному легочному кровотоку, включают поражения, при которых смешивание системной и пульмональной венозной крови приводит к системному артериальному

ненасыщению: транспозиция магистральных артерий, общий аномальный дренаж легочных вен, truncus arteriosus;

- дефекты, которые обуславливают застой в легочных сосудах. Пороки, вызывая левостороннюю обструкцию тракта оттока, могут снижать системную перфузию и способствовать развитию респираторного дистресса из-за пульмональной венозной обструкции.

Выявление кардиального шума или его отсутствие не всегда помогает в постановке диагноза врожденного порока сердца, например, такая серьезная анатомическая аномалия как транспозиция магистральных артерий афонична. Имеет значение инструментальная диагностика, при этом электрокардиограмма неспецифична для диагностики пороков сердца. При рентгенографии органов грудной клетки важны размеры тени сердца и легочный рисунок, его обеднение при цианозе свидетельствует в пользу кардиального генеза последнего. Наибольшее значение имеет эхокардиография.

В целом, клиническая картина врожденных пороков сердца разнообразна и зависит от вида порока, степени нарушения гемодинамики, развития компенсаторных механизмов. Кроме цианоза, следует уделять внимание таким признакам как одышка, тахи- или брадикардия, отеки, кардиальный шум, гепатомегалия, кардиомегалия, усиленное потоотделение, дрожание в прекардиальной области, смещение границ относительной сердечной тупости, недостаточная прибавка массы тела, быстрая утомляемость при кормлении, кардиалгии и др.

Особо следует остановиться на вопросах, связанных с синдромом персистирующего фетального кровообращения новорожденных. Перинатальная гипоксия, вместе с метаболическим и респираторным ацидозом, является пусковым механизмом легочной гипертензии новорожденных - синдрома персистирующего фетального кровообращения. Он может быть изолированным или сочетаться с дисфункцией миокарда, что вносит существенные коррективы в клиническую картину. В условиях, когда давление в легочной артерии превышает системное, право-левое шунтирование крови осуществляется через открытый артериальный проток и/или открытое овальное окно, что, в свою очередь, ухудшает оксигенацию крови, поддерживает гипоксемию и нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений. Легочная гипертензия приводит к повышению нагрузки на правый желудочек, ухудшению его кровоснабжения, субэндокардиальной ишемии правого желудочка и задней стенки левого желудочка. Возможен некроз папиллярных мышц с недостаточностью трикуспидального (реже митрального) клапана.

Главным клиническим проявлением синдрома персистирующего фетального кровообращения является генерализованный центральный цианоз, поэтому часто клиницисты предполагают наличие врожденного порока сердца

синего типа, и лишь вспомогательное инструментальное исследование и наблюдение за новорожденным в динамике помогает установить правильный диагноз. Клинические проявления появляются обычно в течение первых 6-12 часов после рождения, сохраняются 3-5 суток, чаще у доношенных с низкой оценкой по шкале Апгар. Возможно повышение сердечного толчка слева в нижней части грудины, что объясняется сокращением правого желудочка, второй тон обычно усиленный, наблюдается его расщепления, возможно наличие короткого систолического шума.

На ЭКГ - признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, в случае изменений со стороны ST-T следует думать о дисфункции миокарда. Рентгенография органов грудной клетки помогает исключить наличие легочной патологии. Для дифференциального диагноза могут быть полезны тесты с гипероксимией и гипервентиляцией. Для выявления право-левого шунта крови через открытый артериальный проток предложен метод дифференциальной оксиметрии. Эхокардиография имеет значение, прежде всего, для исключения врожденных пороков сердца синего типа.

Обсуждая вопросы врожденных пороков сердца, следует подчеркнуть, что врач всегда должен помнить о такой группе пороков, при которых важнейшую роль играет функционирующий открытый артериальный проток (дуктусзависимые пороки). К ним, в частности, относят транспозицию магистральных сосудов и пороки с резким легочным стенозом, когда проток осуществляет обеспечение легочного кровообращения. Клиницист должен помнить, что при дуктусзависимых пороках нельзя проводить оксигенотерапию.

Очень важно своевременно диагностировать транспозицию магистральных артерий. При транспозиции магистральных сосудов аорта отходит от правого желудочка, а лёгочная артерия - от левого. В результате венозная кровь разносится аортой по большому кругу кровообращения, а оксигенированная артериальная - по малому. Жизнь при таком кровообращении возможна только при наличии сообщений между кругами, позволяющих оксигенированной крови из легких поступать в артерии большого круга, а крови из вен большого круга поступать в легочные артерии. Может быть сопутствующий дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, открытый аортальный проток, открытое овальное окно.

В большинстве случаев транспозицию магистральных сосудов диагностируют при рождении по диффузному «чугунному» цианозу и наличию выраженной одышки. Шум может отсутствовать, но может быть обусловленным сопутствующей коммуникацией. При ЭКГ обнаруживают положительный зубец Т в правых грудных отведениях. На рентгенограмме

лёгочный рисунок нормальный при небольших коммуникациях, усиленный (при больших) или обеднённый (при сочетании со стенозом лёгочной артерии), а тень сердца имеет форму «яйца, лежащего на боку». Эхокардиографическая диагностика основана на идентификации морфологии желудочков и отходящих от них магистральных сосудов, характерен параллельный ход выводных отделов желудочков и обоих сосудов в проекции длинной оси левого желудочка.

При транспозиции магистральных артерий показана ранняя оперативная коррекция (операция переключения артерий). В предоперационном периоде используют инфузию простагландина  $E_1$  для улучшения проходимости открытого артериального протока, проводят закрытую баллонную атриосептотомию (процедуру Рашкинда) для увеличения межпредсердного сообщения.

В качестве примера синего врожденного порока сердца более подробно рассмотрим тетраду Фалло. Как известно, тетрада Фалло - сложный цианотическая порок сердца, в состав которой входят стеноз легочной артерии, высокий дефект межжелудочковой перегородки, декстрапозиция аорты и гипертрофия правого желудочка. Распространенность в популяции составляет 7-10% среди всех пороков и 75% среди «синих» пороков сердца. У мальчиков тетрада Фалло встречается чаще.

Патологическая анатомия тетрады весьма разнообразна, что обусловлено различной степенью выраженности каждого из компонентов, в частности стеноза легочной артерии. В клинической картине тетрады доминирует цианоз, а при физической нагрузке возникает одышка. Характерны одышечно-цианотические приступы, которые при тяжелом течении заболевания наблюдаются даже в первые месяцы жизни. Их возникновение обусловлено спазмом выходного отдела правого желудочка, в результате чего вся венозная кровь через септальный дефект попадает в аорту. При этом дети принимают вынужденное положение тела (прижатие коленей к груди), которое способствует повышению периферического сопротивления в большом круге и увеличивает кровоток в легочной артерии.

При тетраде Фалло во II-III межреберье слева определяется грубый систолический шум изгнания, который хорошо проводится за пределы сердца. На ЭКГ выявляются признаки гипертрофии правого желудочка и гипоксии миокарда. ЭхоКГ позволяет определить величину смещения аорты, дефект межжелудочковой перегородки, степень легочного стеноза и гипертрофии правого желудочка. Рентгенологически сердечная тень имеет форму «деревянного сапога»: закругленная, приподнята над диафрагмой верхушка сердца, западение дуги легочной артерии, резко выраженная талия сердца,

уменьшенная васкуляризация легких. Катетеризация сердца позволяет выявить тяжесть обструкции.

При данном пороке показано оперативное лечение. Сроки и вид операции зависят от тяжести состояния и возраста больного. Обоснована поддержка артериального протока с помощью простагландина E<sub>1</sub>. В настоящее время радикальную операцию целесообразно проводить в раннем возрасте, она включает резекцию инфундибулярного стеноза, пластику дефекта, реконструкцию выводного тракта правого желудочка. Паллиативная операция заключается в наложении анастомоза Blalock-Taussig между a.subclavia и легочной артерией.

Показана вторичная профилактика инфекционного эндокардита: стандартно при дентальной, оральной и респираторном вмешательстве (включая экстракцию зуба, тонзиллэктомию, аденоидектомию) за 1 час до хирургической манипуляции назначают амоксициллин перорально в дозе 50 мг/кг однократно.

Лечение одышечно-цианотического приступа: прижать колени к груди для уменьшения венозного возврата, успокоить ребенка, по показаниям вводится промедол, осуществляется коррекция нарушений кислотно-основного состояния и полицитемии, особое значение имеет бета-блокатор пропранолол для снятия спазма легочной артерии. При неэффективности - срочное наложение шунта.

В целом, лечение больных с цианозом и прогноз всецело определяются основным заболеванием.

## **АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И РИНОКОНЪЮНКТИВАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

**Гадецкая С.Г.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Аллергические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте, в особенности аллергические заболевания органов дыхания. Аллергический ринит (АР) обладает высоким удельным весом в структуре аллергических болезней (60-70%) и достаточно широко распространен в детской популяции: в среднем – 10-15%, а у детей в возрасте 5-8 лет – до 40%. В различных странах мира распространенность аллергического ринита варьирует от 11 до 40%, среди детей рост заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте. Неблагоприятные последствия этого заболевания обычно недооценивают. Аллергический ринит не только ухудшает умственные способности (дети, страдающие аллергическим ринитом, пропускают школу чаще, чем их сверстники, имеют низкую успеваемость), но и оказывает нежелательное влияние на эмоциональное состояние и социальную адаптацию детей, что приводит к снижению качества жизни. Кроме того, следует помнить о связи аллергического ринита с бронхиальной астмой (БА) – почти у половины детей с аллергическим ринитом впоследствии развивается бронхиальная астма. Частое сочетание у одного больного АР и БА послужило основанием для создания концепции «единая дыхательная система, единое заболевание». Чаще всего аллергический ринит относят к проявлениям поллиноза – группе аллергических заболеваний, вызываемых пылью растений и характеризующихся острыми воспалительными изменениями со стороны покровных тканей (слизистых оболочек и кожи). В мире поллинозом страдает от 0,5 до 15 % населения.

Официальной классификации поллиноза нет. В настоящее время в зависимости от локализации патологического процесса и степени тяжести болезни выделяют:

- аллергические поражения глаз;
- аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- аллергические заболевания кожи;
- сочетанные аллергические проявления;
- редкие клинические проявления пыльцевой этиологии.

Наиболее частыми клиническими проявлениями поллиноза в детской практике являются аллергический ринит/риносинусит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, аллергический контактный дерматит. Эти клинические проявления пыльцевой аллергии могут



возникать изолированно или в сочетании друг с другом. Среди сочетанных форм наиболее часто наблюдаются рино-конъюнктивальный синдром, аллергический ринит и бронхиальная астма, аллергический ринит и кожные проявления аллергии.

Реже у детей отмечаются изменения сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и мочеполовой систем, обусловленные экспозицией пылевых аллергенов.

### **Этиология**

Поллиноз вызывает при определенных условиях пыльца, обладающая следующими свойствами:

- высокой аллергенностью;
- принадлежностью растениям, которые широко распространены в стране;
- легкостью и летучестью (способность распространяться на большие расстояния);
- диаметром пылевых зерен не более 35 мкм, чем обеспечивается проникновение пыльцы в дыхательные пути;
- способностью продуцироваться в значительных количествах, создавая высокую концентрацию в воздухе.

Пыльца растений имеет сложный антигенный состав и может содержать от 5 до 10 антигенных компонентов (рис. 1). Причем антигены присутствуют не только в пылевых зернах, но и в других частях растений – стеблях и листьях. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладает внешняя оболочка зерна (экзина), содержащая ряд ферментов, играющих значительную роль в процессе взаимодействия пыльцы с окружающей средой. Белковые соединения, ответственные за аллергенность пыльцы, по своей химической структуре являются полипептидами / гликополипептидами с молекулярным весом от 5000 до 40 000. При этом малой аллергенной активностью обладают антигены, содержащие большое количество углеводов. Феномен общности антигенных свойств у пыльцы родственных по строению растений в значительной мере объясняется наличием в составе всех пылевых аллергенов белков. Установлено, что водорастворимая фракция пылевого аллергена вызывает поражение слизистых оболочек, а жирорастворимая – контактный дерматит (особенно при попадании на кожу).

Причиной пылевой аллергии является, как правило, пыльца ветроопыляемых растений, поскольку по своей концентрации в воздухе она значительно превосходит пыльцу растений, опыляемых насекомыми. Выброс ветроопыляемой пыльцы происходит ранним утром, а содержание в воздухе обычно становится максимальным днем или ранним вечером, что обусловлено высокой циркуляцией воздуха в это время. В сухую погоду даже под воздействием слабого ветра концентрация пыльцы в городах может быть очень

большой. Аллергенные свойства пыльцы способны сохраняться в течение многих часов. При дожде пыльца почти полностью исчезает из воздуха. Существует антигенная общность между пыльцой родственных растений и рядом пищевых продуктов.



Рисунок 1. Пыльцевые зерна

### **Патогенез**

Поллиноз является классическим аллергическим заболеванием, патогенетическую основу которого составляют IgE-опосредованные аллергические реакции. Проникновение пыльцевых аллергенов в организм человека, генетически детерминированного к развитию атопии, индуцирует первую фазу аллергической реакции – иммунологическую, а именно повышенный синтез антител класса IgE, которые фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов с помощью соответствующих рецепторов. Соединение пыльцевых антигенов с IgE, фиксированными на поверхности этих клеток, вызывает развитие следующей патохимической фазы с выделением биологически активных веществ, или медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), которые индуцируют патофизиологическую фазу: отек слизистых оболочек, повышение продукции слизи, спазм гладкой мускулатуры. Эти реакции реализуются через 10 – 20 минут после воздействия аллергена и определяют клиническую картину заболевания.

### **Клинические признаки и симптомы**

Клинические проявления поллиноза могут возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто поллиноз возникает у детей в возрасте от 3 до 10 лет. Более раннее начало поллиноза наблюдается у детей с высоким риском развития атопии (при наличии аллергических заболеваний у родителей). Мальчики болеют чаще девочек.

Заболевание имеет четко повторяющуюся сезонность, совпадающую с периодом цветения определенных растений. Характер и выраженность клинических проявлений поллиноза зависят от степени повышенной чувствительности организма к пыльцевым аллергенам, массивности экспозиции к ним, сопутствующих аллергических реакций и заболеваний.

В зависимости от периода цветения различных растений выделяют три пика заболеваемости поллинозом: весенний, летний и осенний. У некоторых больных клинические проявления поллиноза могут наблюдаться весь период – с весны до глубокой осени.

**Аллергический конъюнктивит** пыльцевой этиологии начинается с зуда в области глаз и может сопровождаться жжением (рис.2).



Рисунок 2. Аллергический конъюнктивит

Зуд начинается с внутреннего угла глазной щели и затем распространяется на веки. Одновременно появляется покраснение век с последующим отхождением прозрачного слизистого секрета, возникает слезотечение, светобоязнь, болезненные ощущения в области надбровных дуг. В тяжелых случаях развиваются блефароспазм, кератит эрозии изъязвления вдоль лимба. Сравнительно редко при поллинозах наблюдается увеит.

**Аллергический ринит** относится к наиболее частым проявлениям аллергической респираторной патологии. Это заболевание слизистой оболочки полости носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, клинически проявляющееся обильной ринореей, назальной блокадой (затруднением

носового дыхания вследствие непроходимости носовых ходов), зудом в полости носа, повторными эпизодами чихания и нередко аносмией.

В новой **классификации АР** учитывают симптомы и показатели качества жизни. При этом выделяют:

- интермиттирующий АР (симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель);
- персистирующий АР (симптомы более 4 дней в неделю или более 4 недель)

**По тяжести АР** делят на:

- легкий (нормальный сон, нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе; отсутствие мучительных симптомов);
- среднетяжелый/тяжелый (при наличии мучительных симптомов, приводящих к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха, нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе).

Старая классификация, которой придерживаются большинство клиницистов, предусматривает деление АР на сезонный и круглогодичный. По этой классификации выделяют АР:

- острый эпизодический;
- сезонный;
- персистирующий.

Эпизодический контакт с ингаляционными аллергенами, такими как белок слюны кошки, белок мочи крысы, перхоть лошади, продукты жизнедеятельности клещей домашней пыли, может провоцировать острые симптомы аллергии, которые диагностируются как **острый эпизодический АР**.

**Сезонный АР** может быть диагностирован на основании анамнеза, провоцирующим фактором является пыльца деревьев и трав.

При **персистирующем АР** назальные симптомы наблюдаются более чем 2 часа в день или более чем 9 месяцев в году. Персистирующий АР обычно отмечается при сенсибилизации к аэроаллергенам жилищ (клещи домашней пыли, тараканы) и эпидермальным аллергенам (перхоть животных).

### **Этиология и патогенез**

Механизмы развития АР важны не только для понимания клиницистами его патогенеза, но и для осмысления изменившейся терапевтической тактики ведения пациентов с таким заболеванием.

АР характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки носа различными клетками, при этом клеточный ответ включает в себя следующие компоненты:

- ✓ хемотаксис и миграцию клеток через эндотелий;
- ✓ секрецию цитокинов и хемокинов;

- ✓ активацию и дифференциацию различных клеток, в т.ч. эозинофилов, Т-клеток, тучных и эпителиальных клеток;
- ✓ увеличение длительности их жизни;
- ✓ высвобождение активированными клетками гистамина и других преформированных медиаторов, а также эйкозаноидов;
- ✓ взаимодействие с иммунной системой и костным мозгом.

Важной особенностью АР является также неспецифическая назальная гиперреактивность. Новой патогенетической концепцией АР является так называемое «минимальное персистирующее воспаление», когда признаки воспаления слизистой оболочки полости носа отмечаются даже при отсутствии клинической симптоматики в период минимального контакта с причинно-значимыми аллергенами.

С другой стороны, аллергическое воспаление не ограничивается только носовыми путями. Как известно, АР часто сочетается с бронхиальной астмой и другими сопутствующими заболеваниями. Этому феномену есть много объяснений:

- строение слизистых оболочек носа и бронхов во многом сходно;
- эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что АР и БА часто сочетаются друг с другом (по данным британских авторов, у 45% больных аллергический ринит предшествует появлению астмы, 35% заболевают одновременно аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и лишь у 20% астма появляется раньше ринита), т.е. подавляющее большинство больных БА страдают ринитом, а многие больные ринитом страдают астмой, АР является фактором риска развития БА, у многих больных АР наблюдается повышение неспецифической реактивности бронхов);
- воспалительный ответ в слизистой оболочке как верхних, так и нижних дыхательных путей поддерживается и усиливается взаимосвязанными механизмами. При этом провокация бронхов может вызвать воспаление слизистой оболочки полости носа, а провокация носа ведет к воспалению бронхов.

Таким образом, с одной стороны, выставляя и тот, и другой диагноз, надлежит проводить дополнительное обследование нижних и верхних дыхательных путей, а с другой – лечение ринита сегодня следует рассматривать и как реальный путь профилактики астмы.

Сопутствующими аллергическому риниту заболеваниями являются синусит и конъюнктивит.

### **Клинические проявления**

Симптомы аллергического ринита достаточно многочисленны:

- ✓ ринорея;
- ✓ заложенность носа (назальная обструкция);
- ✓ чихание;

- ✓ зуд;
- ✓ жжение в носу (и иногда снижение или даже отсутствие обоняния – anosmia).

Некоторые авторы подчеркивают, что у больного должны присутствовать два и более симптомов, проявляющихся более 1 часа на протяжении большинства дней болезни. Иногда при этом пациентов с АР делят на «чихальщиков»/«сморкальщиков» и «сопельщиков». Если у первых отмечаются чихание, особенно приступами, водянистые передние и задние выделения, зуд в носу, непостоянная назальная обструкция, ухудшение состояния днем и улучшение ночью, а также часто сопутствующий конъюнктивит, то у вторых чихание незначительно или вообще отсутствует, зуд в носу не отмечается, но имеются густые, преимущественно задние выделения, сильно выраженная назальная обструкция, возможно ухудшение состояния в ночное время.

Существуют также дополнительные симптомы аллергического ринита, которые могут быть связаны с обильными выделениями из носа, нарушением пассажа слизи из околоносовых пазух или отеком евстахиевых труб. К ним относятся:

- ✓ раздражение, гиперемия и болезненность кожи над верхней губой и вокруг крыльев носа;
- ✓ носовые кровотечения (вследствие излишне рьяных попыток очистить нос от секрета);
- ✓ покашливание;
- ✓ боль в горле;
- ✓ боли в ушах;
- ✓ нарушения слуха;
- ✓ слезотечение;
- ✓ зуд;
- ✓ инъектированность конъюнктив;
- ✓ светобоязнь (фотофобия);
- ✓ усиление периорбитального цианоза

Кроме того, при аллергическом рините могут наблюдаться общие неспецифические симптомы (слабость, недомогание, раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, нарушение концентрации внимания, потеря аппетита или тошнота, нарушение сна, подавленное настроение).

### **Диагностика и рекомендуемые клинические исследования**

Диагноз аллергического ринита устанавливается на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и выявления аллерген-специфических IgE-антител.

Правильно собранный подробный анамнез позволяет более чем в 80% случаев установить аллергическую этиологию болезни, выявить наиболее



вероятные причинно значимые аллергены, определить степень тяжести течения заболевания и возможный объем диагностических и лечебных вмешательств.

При сборе анамнеза учитывают его отягощенность по аллергическим заболеваниям в семье, характер, частоту, продолжительность, тяжесть, сезонность (или отсутствие сезонности) симптомов, ответ на терапию, наличие у пациента других аллергических заболеваний, состояние окружающей больного среды, провоцирующие факторы.

Для уточнения диагноза проводят осмотр полости носа (желательно помимо передней и задней риноскопии провести также эндоскопию и цитологическое исследование секрета носовой полости), аллергодиагностику для выявления этиологической природы заболевания и решения вопроса о целесообразности проведения аллергоспецифической иммунотерапии.

Физикальное обследование включает **риноскопию**: осмотр носовых ходов, назальной слизистой, секрета, носовых раковин и перегородки. У больных с аллергическим ринитом слизистая обычно бледная, цианотично-серая, отечная (рис. 3).



Рисунок 3. Риноскопия при аллергическом рините

Характер секрета слизистый и водянистый. При хроническом или остром тяжелом аллергическом рините выявляется поперечная складка на спинке носа, образующаяся чаще у детей в результате «аллергического салюта» (потирания кончика носа для облегчения симптомов назальной обструкции и зуда). Хроническая назальная обструкция приводит к формированию характерного «аллергического лица» (темные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающие неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров – рис. 4).

Кожное тестирование и радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) или другие иммунологические серологические исследования, позволяющие определить специфические IgE-антитела применяются для дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита и позволяют определить наличие причинно значимых аллергенов.



Рисунок 4. «Аллергическое лицо»

Правильно выполненное **кожное тестирование** позволяет оценить наличие IgE-антител *in vivo* и должно быть проведено у следующих групп пациентов с:

- плохо контролируемые симптомы, такими как персистирующие назальные симптомы и / или неадекватный клинический ответ на назальные глюкокортикостероиды;
- неуточненным диагнозом, основанном на данных анамнеза и физикального обследования;
- сопутствующей персистирующей астмой и / или рецидивирующим синуситом или отитом.

Кожное тестирование является быстрым, безопасным и недорогим методом исследования, подтверждающим наличие IgE-антител (уровень доказательности A).

При постановке кожных проб с бытовыми, пылевыми и эпидермальными аллергенами реакцию оценивают через 20 минут по размерам



папулы и гиперемии. Антигистаминные лекарственные средства и антидепрессанты должны быть отменены за 7 – 10 суток (как минимум за 7 суток) до постановки кожных проб, но не отменяются перед проведением серологической диагностики, РАСТ (уровень доказательности А). Кожное тестирование выполняется специально обученным медицинским персоналом. Необходимый набор аллергенов для тестирования может изменяться в зависимости от возраста пациента, предполагаемой чувствительности к аллергенам, географической зоны проживания семьи.

**Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ)** – менее чувствительный и более дорогостоящий по сравнению с кожными пробами, служит для определения специфических IgE-антител в сыворотке крови. У 25% больных с положительными кожными пробами определяются отрицательные показатели РАСТ. Учитывая это, РАСТ имеет ограниченную ценность в оценке и постановке диагноза аллергического ринита.

**Цитологическое исследование мазков из полости носа** – недорогостоящий метод исследования, который служит для определения эозинофилов (уровень доказательности D) (проводится при обострении заболевания).

Данный метод имеет ограниченное применение в практике, т.к. эозинофилия может определяться и при аллергическом рините, и при других заболеваниях (бронхиальная астма без симптомов аллергического ринита, полипы носа с/без астмы, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом). Однако при аллергическом рините уровень назальной эозинофилии коррелирует с тяжестью симптомов аллергического ринита, ее наличие предполагает положительный ответ на лечение назальными глюкокортикостероидами.

Определение количества эозинофилов в **клиническом анализе крови**, а также уровня общего сывороточного IgE имеет низкую диагностическую ценность (уровень доказательности D).

**Провокационные пробы с аллергенами** в клинической практике находят ограниченное применение.

**Рентгенография** околоносовых пазух проводится при подозрении на синусит.

### **Дифференциальный диагноз**

**Острый инфекционный ринит** при ОРЗ проявляется следующими симптомами: заложенностью носа, ринореей, чиханием. Назальные симптомы максимальны на 2 – 3 день и угасают к 5-му дню заболевания. Симптомы, сохраняющиеся более 2 недель, могут свидетельствовать о наличии аллергического ринита.

**Вазомоторный или идиопатический ринит** – одна из наиболее распространенных форм неаллергических ринитов. У больных с этой патологией отмечается дисбаланс автономной вегетативной нервной системы. Характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, относительной влажности и при резких запахах.

Существует гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей. У таких пациентов отмечается незначительный зуд в носу, чихание, характерны головные боли, anosmia, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, сенсibilизация к аллергенам не свойственна.

При риноскопии, в отличие от аллергического ринита (цианоз, бледность, отек слизистой), выявляются гиперемия слизистой носовых ходов, вязкий секрет. Положительные результаты кожного тестирования и назальная эозинофилия нехарактерны для вазомоторного ринита.

**Медикаментозный ринит** является результатом длительного применения сосудосуживающих назальных лекарственных средств, а также вдыхания кокаина. Отмечается постоянная назальная обструкция, при физикальном обследовании – слизистая ярко красного цвета. Диагноз устанавливается на основании соответствующего анамнеза, характерных данных физикального обследования и положительного ответа на терапию назальными глюкокортикостероидами, которые необходимы для успешной отмены лекарственных средств, вызывающих данное заболевание.

**Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии** характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием положительного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования.

При неаллергическом рините с синдромом эозинофилии отмечаются персистирующие симптомы, слабо выраженное чихание и зуд носовой полости, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными лекарственными средствами, хороший эффект при применении интраназальных глюкокортикостероидов.

Односторонний ринит предполагает наличие назальной обструкции вследствие инородного тела, опухоли, полипов носа, которые отмечаются при неаллергическом рините с синдромом эозинофилии, хроническом бактериальном синусите, аллергическом грибковом синусите, аспериновой гиперчувствительности, муковисцидозе и синдроме неподвижности ресничек эпителия. Односторонний ринит или полипы носа нехарактерны для неосложненного аллергического ринита. Для уточнения диагноза может быть полезно проведение риноскопии.

**Ринит при иммунодефицитных заболеваниях.** Назальные симптомы характерны для некоторых системных заболеваний – гранулематоз Вегенера, проявляющийся постоянной ринореей, наличием гнойного / геморрагического отделяемого, оральными и / или назальными язвами, полиартралгией, миалгией, болями в области пазух.

#### **Клинические рекомендации**

Основной целью терапии является облегчение симптомов заболевания. Комплекс терапевтических мероприятий включает контроль за окружающей средой (элиминацию аллергенов), фармакотерапию и специфическую иммунотерапию. Лечение проводят в амбулаторных условиях.

Терапию аллергического ринита начинают с определения возможных причинно значимых аллергенов, после выявления которых соблюдение элиминационных мероприятий значительно уменьшает симптомы ринита. Общие рекомендации по элиминационным мероприятиям:

- исключение курения в помещении;
- использование систем кондиционирования.

Существует **пять основных групп аллергенов**, вызывающих симптомы аллергического ринита:

- ✓ пыльца;
- ✓ споры плесневых грибов;
- ✓ клещи домашней пыли, насекомые (тараканы, моль и блохи);
- ✓ аллергены животных;
- ✓ пищевые аллергены.

**Пыльца.** Группы пыльцевых аллергенов: пыльца деревьев, злаковых, сорных трав. Существует определенная последовательность пыления растений. Так, для большинства регионов Украины характерно пыление деревьев в апреле – мае, злаковых трав – с конца мая по конец июля, сорных трав – с конца июля по октябрь.

В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуется держать закрытыми окна и двери в помещении и в автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с волос и кожи и предупреждения загрязнения постельного белья.

**Споры плесневых грибов.** При чувствительности к спорам плесневых грибов рекомендуется убирать помещения, в которых возможен рост плесени, тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, применять фунгициды, поддерживать влажность в помещении на уровне < 50%.

**Клещи домашней пыли, насекомые (тараканы, моль и блохи).** Наибольшая концентрация клещей домашней пыли обнаруживается в коврах, матрасах, подушках, мягкой мебели, одежде (преимущественно в детской),

мягких игрушках. Экскременты клещей являются основным аллергеном в составе домашней пыли. Источником их питания служит слущенная кожа человека.

**Элиминационные мероприятия по удалению клещей домашней пыли и насекомых:**

- ковровые покрытия заменяются на деревянный пол или паркет, легко моющийся линолеум, предпочтение отдается деревянной и кожаной мебели;
- постельные принадлежности стираются в горячей воде (не  $<60^{\circ}\text{C}$ ) не реже 1 раза в неделю;
- использование специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрацах, не пропускающих аллергены, способствует уменьшению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному снижению симптомов аллергического ринита (уровень доказательности А);
- уровень влажности в квартире не должен превышать 50%;
- использование очистителей воздуха неэффективно для удаления клещевых аллергенов; уборка с помощью пылесоса и влажная уборка имеет незначительный эффект. Используют пылесосы с HEPA-фильтрами и пылесборниками с толстыми стенками;
- для уничтожения клещей применяют специальные химические лекарственные средства – акарициды (например, для ковровых покрытий – Acarosan, раствор, содержащий бензил бензоат, для мягкой мебели – 3% раствор таниновой кислоты). Эффект достигается при их регулярном использовании;
- для истребления тараканов рекомендуется применение пестицидов специально обученным персоналом.

**Элиминационные мероприятия по удалению аллергенов животных:**

- избавление от домашних животных (уровень доказательности А);
- если удалить животное невозможно, исключение его нахождения в спальне ребенка;
- ежедневное купание животного способствует уменьшению количества аллергенов, однако польза от применения данной меры остается сомнительной;
- использование HEPA-фильтров уменьшает количество аллергенов в помещении, но менее эффективно, чем удаление животного.

Клинического улучшения следует ожидать через длительное время (недели) после элиминации аллергенов. Например, для полного удаления аллергенов кошки требуется 20 недель.

**Пищевые аллергены** могут вызывать ринорею у детей раннего возраста.

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению симптомов, следующим шагом является назначение лекарственных средств.

### **Интраназальная терапия глюкокортикостероидами**

В настоящее время лекарственным средством выбора в лечении среднетяжелого и тяжелого аллергического ринита являются топические назальные глюкокортикостероиды, которые эффективны в отношении следующих симптомов: зуда, чихания, ринореи, заложенности носа. Эти лекарственные средства характеризуются относительно медленным началом действия – на 2-3 сутки применения, максимальный эффект достигается ко 2-3 неделе.

Для достижения контроля над заболеванием рекомендуется их регулярное использование. Назальные глюкокортикостероиды хорошо переносятся и имеют высокий профиль безопасности. Преимуществами этих препаратов являются возможность их применения 1 раз в сутки, минимальная системная абсорбция и хорошая переносимость у детей.

Назальные глюкокортикостероиды благодаря выраженному противовоспалительному эффекту являются более эффективными по сравнению с топическими кромоном и системными антигистаминными препаратами (уровень доказательности А). У большинства пациентов добавление к терапии антигистаминных лекарственных средств, а также комбинаций антигистаминных препаратов и деконгестантов не повышает клинической эффективности. Для усиления действия лекарственных средств рекомендуется предварительное очищение носовой полости от слизи с использованием увлажняющих средств.

Рекомендуется использовать лекарственные средства, применяемые 1 раз в сутки, такие как мометазон, флутиказон, будесонид. Эти препараты адекватно контролируют симптомы аллергического ринита и хорошо переносятся:

- **Будесонид** интраназально первоначально 2 дозы в каждый носовой ход (детям с 6 лет) 50 мкг (1 доза) (максимальная разовая доза 200 мкг/сутки) 2 раза в сутки, поддерживающая доза составляет 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца) **или**
- **Мометазон** интраназально в каждый носовой ход (детям с 2 лет) 50 мкг (1 доза) 1 раз в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца) **или**
- **Флутиказон** интраназально в каждый носовой ход (детям с 4 лет) 50 мкг (1 доза) (максимальная доза 200 мкг в сутки) 1 раз в сутки до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца).

Следует отметить, что флутиказон и мометазон имеют очень низкую биодоступность (всего 2 и 0,1% от дозы соответственно), минимальное число нежелательных проявлений и высокую эффективность (клиническое улучшение

при их применении наблюдается уже через 48 часов, а полный контроль над симптомами достигается у 80 – 90% пациентов).

Биодоступность будесонида выше, но при этом он обладает более низкой, чем флутиказон и мометазон, системной биодоступностью. Именно системная биодоступность определяет системные побочные эффекты глюкокортикостероидов. Кроме того, будесонид менее, чем флутиказон и мометазон, липофилен. В настоящее время считается, что уровень системной биодоступности высоколипофильных лекарственных средств незначителен. Интраназальный будесонид по классификации FDA относится к группе В и является единственным среди всех интраназальных глюкокортикостероидов, разрешенным для применения у беременных женщин, что также доказывает безопасность будесонида.

### **Терапия антигистаминными препаратами системного действия**

Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Нет подтверждения развития тахифилаксии при приеме антигистаминных лекарственных средств второго поколения, таким образом, переход от одного препарата к другому для повышения эффективности терапии неоправдан.

Антигистаминные лекарственные средства первого поколения (хлоропирамин, мебгидролин, клемастин, бромфенирамин) применяются в лечении аллергического ринита ограниченно из-за наличия седативного (сонливость, снижение активности) и антихолинергического (сухость слизистых, действие на зрение, мочевыводящую систему) эффектов.

Антигистаминные препараты II поколения (цетиризин, лоратадин) не проходят через гематоэнцефалический барьер, обладают меньшим седативным эффектом:

- **Лоратадин**, сироп или суспензия внутрь 5 мг (детям с 2 лет с массой тела < 30 кг); 10 мг (детям с массой тела > 30 кг) 1 раз в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца) **или**
- **Цетиризин**, капли, внутрь 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки или 10 мг 1 раз в сутки детям старше 6 лет), до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца).

Два антигистаминных препарата II поколения – терфенадин и астемизол (обладают кардиотоксическим эффектом: удлинение интервала Q – T, желудочковая тахикардия) для лечения аллергии у детей не применяются. В связи с этим были созданы метаболиты антигистаминных препаратов II поколения: метаболит лоратадина – дезлоратадин, терфенадина – фексофенадин, который лишен кардиотоксического эффекта.

Эффективность и безопасность фексофенадина была подтверждена в многоцентровых исследованиях у детей 6 – 11 лет с аллергическим ринитом (уровень доказательности А):

- **Фексофенадин** внутрь 30 мг 1 – 2 раза в сутки (детям с 6 лет); 120 мг 1 раз в сутки (детям с 12 лет), до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца)

Дезлоратадин купирует все назальные симптомы при сезонном аллергическом рините, устойчиво уменьшает заложенность носа, обеспечивает контроль над симптомами на протяжении суток, действует быстро, улучшает качество жизни детей (уровень доказательности А):

- Дезлоратадин, сироп, внутрь 2,5 мг (детям 2 – 12 лет); 5 мг (детям старше 12 лет) 1 раз в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца).

Для облегчения симптомов аллергического ринита антигистаминные препараты менее эффективны, чем назальные глюкокортикостероиды и одинаково или даже более эффективны, чем кромоны. Наибольшая эффективность достигается при их профилактическом применении перед контактом с аллергеном. Добавление к терапии назальными глюкокортикостероидами антигистаминных препаратов оправдано при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и атопическом дерматите.

### **Терапия топическими антигистаминными лекарственными средствами**

Интраназальные антигистаминные препараты эффективны в лечении сезонного и круглогодичного аллергического ринита:

- **Азеластин**, спрей, интраназально (детям старше 5 лет) по 1 инсуффляции (0,14 азеластина) 2 раза в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца).

### **Терапия кромонами**

Препараты кромоглициевой кислоты менее эффективны, чем назальные глюкокортикостероиды, но эффективнее плацебо в лечении аллергического ринита. Показаны к применению у детей с АР легкого течения, являются лекарственными средствами первого выбора у детей до 3 лет, препаратами второго выбора у детей старше 3 лет:

- **Кромоглициевая кислота**, аэрозоль назальный, интраназально 1 – 2 инсуффляции (2% назальный спрей) в каждый носовой ход 4 раза в сутки, до достижения полного контроля над заболеванием (обычно 1-2 месяца).

Ввиду дозозависимого эффекта необходим частый режим дозирования, что иногда приводит к снижению желания больных использовать данное средство. Частота применения может быть снижена через 2 – 3 недели после

начала лечения. Препараты наиболее эффективны при их профилактическом применении перед контактом с аллергенами.

Для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания или при неэффективности начальной терапии возможно назначение комбинированной терапии, которая может включать сочетание интраназальных глюкокортикостероидов или препаратов кромоглициевой кислоты с антигистаминными лекарственными средствами II поколения. При достижении положительного эффекта один из компонентов может быть отменен.

### **Терапия деконгестантами (противоотечными лекарственными средствами)**

Эти препараты могут применяться у больных с выраженной заложенностью носа перед назначением топических стероидов не более 3 – 7 суток.

### **Терапия увлажняющими лекарственными средствами**

Данная группа способствует увлажнению и очищению слизистой оболочки носа.

### **Аллерген-специфическая иммунотерапия**

Специфическая иммунотерапия – это введение пациенту причинно-значимых аллергенов в возрастающих концентрациях. Применяется для лечения сезонного аллергического ринита (при сенсibilизации к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав) и круглогодичного ринита (при сенсibilизации к клещам домашней пыли) (уровень доказательности А), менее эффективен при сенсibilизации к аллергенам животных и плесени. Аллерген-специфическая иммунотерапия проводится у детей старше 5 лет, в ремиссии болезни, как правило в осенне-зимний период. Продолжительность лечения составляет от 3 до 5 лет.

### **Способы введения аллергенов:**

- парентеральный;
- сублингвальный;
- пероральный;
- эндоназальный.

Проводится по индивидуально составленной схеме под контролем врача-аллерголога. Пациенты, получающие антиген-специфическую иммунотерапию, должны находиться под наблюдением врача 30 – 60 минут после введения очередной дозы (возможны нежелательные явления). Применение антиген-специфической иммунотерапии для лечения аллергического ринита, вызванного сенсibilизацией к клещам домашней пыли и пыльце, предотвращает выработку сенсibilизации к другим аллергенам и развитие астмы. Эффект от успешного лечения сохраняется в течение нескольких лет.



## **Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение аллергического ринита может быть показано как дополнительное лишь отдельным тщательно отобранным пациентам.

Показания к хирургическому лечению:

- необратимые формы гипертрофии носовых раковин, развившиеся на фоне аллергического ринита;
- истинная гиперплазия глоточной миндалины, существенно нарушающая носовое дыхание;
- аномалия внутриносовой анатомии;
- патология придаточных пазух носа (кисты, хронический гнойный процесс), которые не могут быть устранены другим путем.

## **Обучение пациентов**

**Принципы обучения пациента:**

- предоставление подробной информации об элиминационных мероприятиях;
- ознакомление с современными методами терапии и возможными побочными эффектами;
- ознакомление с различными мерами профилактики обострений аллергического ринита (предсезонная профилактика, аллерген-специфическая иммунотерапия перед контактом с аллергеном);
- проведение занятий в аллергошколах, предоставление методических материалов и пособий.

## **Оценка эффективности лечения**

Наблюдение пациента с аллергическим ринитом должно осуществляться совместно педиатром и аллергологом. Кратность наблюдения:

- ✓ консультация педиатра – при обострении по клиническим показаниям, в основном 1 раз в 5 – 7 суток, вне обострения – 1 раз в 6 месяцев.
- ✓ консультация аллерголога при обострении 1 раз в 3 суток, вне обострения – 1 раз в 3 – 6 месяцев.

## **Осложнения и побочные эффекты лечения**

Побочные эффекты **назальных глюкокортикостероидов** возникают в 5 – 10 % случаев, среди местных эффектов наиболее распространены чихание, жжение, раздражение слизистой носовой полости. Однако эти симптомы выражены минимально и не требуют отмены препаратов. В редких случаях при неправильном применении назальных стероидов может произойти перфорация носовой перегородки. В многочисленных исследованиях показано, что применение топических глюкокортикостероидов в терапевтических дозах не влияет на рост детей и их гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (уровень доказательности А).

Несмотря на это, необходимо использовать назальные стероиды в минимальных суточных дозах и постоянно контролировать рост ребенка. При сочетании терапии ингаляционными и топическими глюкокортикостероидами

надо учитывать суммарную суточную допустимую дозу. Назальная биопсия после 5 лет применения данных препаратов показала отсутствие атрофии слизистой оболочки носа. Предпочтительно применение водных растворов, т.к. они в меньшей степени вызывают раздражение слизистой носовой полости.

Побочные эффекты **кромонов** минимальны: раздражение слизистой носа, чихание, неприятный вкус.

Некоторые **увлажняющие лекарственные средства** содержат бензалконий хлорид, который вызывает явления медикаментозного ринита.

При применении **интраназальных антигистаминных препаратов** отмечаются жжение в носу, извращение вкуса (горький и металлический вкус).

Назальные **сосудосуживающие лекарственные средства** (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) не рекомендуются для лечения, т.к. через 3 – 7 суток их применения развивается тахифилаксия, которая проявляется рикошетным отеком слизистой оболочки носа, а при длительном применении – медикаментозный ринит.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

Интраназальные глюкокортикостероиды неэффективны в отношении симптомов аллергического конъюнктивита. Системные глюкокортикостероиды, применяемые внутрь или парентерально, уменьшают симптомы аллергического ринита, но ввиду возможности развития системных побочных эффектов их использование в терапии аллергического ринита у детей должно быть ограничено. Эти препараты допустимо применять в случаях тяжелых проявлений аллергического ринита, при назальных полипах.

### **Прогноз**

Своевременная и правильно проведенная комплексная терапия, включающая элиминацию аллергенов, антиген-специфическая иммунотерапию и фармакотерапию, позволяет устранить все симптомы аллергического ринита и предотвратить развитие осложнений и формирование бронхиальной астмы.

### **Терапия в остром периоде при легком течении аллергического конъюнктивита**

Назначают H<sub>1</sub>-блокаторы для местного применения:

- **Азеластин**, глазные капли, в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1 капле 2 раза в сутки, 10 – 14 суток **или**
- **Антазолин**, глазные капли, в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1 капле 2 раза в сутки, 10 – 14 суток

### **Терапия в остром периоде при среднетяжелом и тяжелом течении аллергического конъюнктивита**

Назначают H<sub>1</sub>-блокаторы для приема внутрь в виде монотерапии либо в сочетании с глюкокортикостероидами для местного применения:

- **Гидрокортизон**, глазная мазь 0,5%, в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза 2 – 3 раза в сутки, 3 – 5 суток или
- **Дексаметазон**, глазные капли, в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1 капле 2 – 3 раза в сутки, 3 – 5 суток.

**Прогноз** при заболевании поллинозом в целом благоприятный при адекватном проведении элиминационных мероприятий и своевременном назначении противоаллергических препаратов.

## **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГЕНОМА И ЭПИГЕНОМА В МАНИФЕСТАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ (ПО С.Д.ЭЛЛИСУ)**

**Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б.**

**Украинский институт клинической генетики  
Харьковский специализированный медико-генетический центр**

Генетика предполагает,  
а эпигенетика располагает

**П.Медавар**

"Мы должны помнить: то, что мы наследуем от наших родителей, это хромосомы, а хромосомы состоят из ДНК только на 50%, остальную половину составляют протеины, несущие эпигенетические маркеры".

**Э.Уайтлоу.**

### **Введение**

Эпигенетические процессы изменяют функцию ДНК (экспрессию генов), не изменяя ее состав (последовательности нуклеотидов). Данный термин впервые был предложен английским генетиком Конрадом Халл Уодингтоном в 1947г, а затем, через 10 лет, им же было развернуто понятие эпигенетического ландшафта для обозначения действия каузальных механизмов. D.Naig, 2004г. назвал эпигенетику процессом «как гены генотипа осуществляют фенотипические эффекты».

Концепция Уодингтона объясняла процесс дифференцировки клеток в организме, исходя из предположения, что все клетки изначально тотипотентны, то есть несут в себе заложенные возможности стать любой из клеток. В дальнейшем, дифференцировка происходит путем реакции на получение определенных гормональных и прочих биологических сигналов, которые активируют разные группы генов (генная экспрессия). Такие процессы были отнесены к эпигенетическим. В последнее время все чаще появляются доказательства того, что эпигенетические модификации, возникшие de-novo, могут не только укрепляться в организме, отпечатываться на судьбе организма, но и генома, наследоваться вне обычных менделевских законов. Эпигенетические модификации носят узконаправленный характер и соответствуют величине воздействия. Корни эпигенетики тесно переплетены с научными воззрениями Ж.Б.Ламарка, утверждавшего, что возможно наследование приобретенных признаков (трансгенерация).

Единицей эпигенетики является эпигеном (совокупность всех эпигенетических маркеров, обуславливающих экспрессию генов в данной клетке). Модификации – это направленные адаптивные изменения (R.Holliday), представляют собой биохимические реакции, влияющие на процессы эпигенеза. К ним относятся: метилирование цитозиновых островков (прикрепление метильной группы к цитозиновым основаниям ДНК), ацетилирование гистонов (белков хроматина, необходимых для сборки и упаковки ДНК), сумоилирование, убиквитинирование. Для считывания наследственной информации необходим доступ к определенному фрагменту ДНК, возможный в случае неплотного контакта ДНК и гистонов. Связь между ними ослабляется с помощью модификации их концевых участков – хвостов, если она не происходит, ген остается неактивированным.

Одним из недавних важных открытий является открытие интерференционной РНК (RNAi, сайленсинг) (A.Z.Fire, C.C.Mello, 2006)-образование двунитчатой антисмысловой РНК, действие сайленсинга строго специфично, выбор генов, на которых производится воздействие, строго ограничен.

Глобальной смысловой биологической разницей между эпимутациями и мутациями, есть тот факт, что генетические признаки могут воспроизводиться неограниченно долго, пока на их пути не возникают мутации в определенных генах. Запущенные определенными триггерами эпимутации воспроизводятся в пределах одного организма, или 3-4 последующих поколений, то есть они конечны, и при отсутствии дальнейшего воздействия вызывавшего их фактора, исчезают. Кроме того, генетические маркеры находятся внутри нуклеотидов и меняют их последовательность, а эпигенетические на нуклеотидах (метилирование) или вне их – ацетилирование гистонов, микроРНК.

К важнейшим триггерам, приводящим к запуску эпигенеза, относятся питание, инфекции, курение, алкоголь, стресс.

В 2004г группой исследователей была выдвинута гипотеза гистонового кода (Jenuwein, Allis), а в 2005г Schubert et al., Dion et al подтвердили, что для большей части генома специфические модификации гистонов и экспрессия генов не связаны (все активные гены имеют одинаковые метки, отсутствующие на неактивных).

Для оценки молчащего хроматина, проявляющего динамические свойства, было проведено ряд исследований (R.Allshire, S.Henikoff,2004), которые позволили установить, что простая молекулярная модификация гистонов, служащая меткой памяти для воспроизводства состояния молчания хроматина в ходе клеточного деления может отсутствовать.

Связь между ядерной организацией и экспрессией генов установлена в 1987г (Mirkovitch et al, 1987), а затем уточнена в ряде экспериментов с теломерным сайленсингом (Andrulis et al, 1998, Gasser et al, 2004). Проведенные эксперименты подтверждают, что быстрое перемещение белков хроматина на хромосомы и с хромосомой может эффективно регулировать сайленсинг.

Впервые мысль о том, что прионы являются частью эпиландшафта была высказана Wickner et al, 2004. Прионами являются белки, вызывающие наследуемые изменения фенотипа, изменяя родственные этим белкам генный продукт.

Главной эпигенетической меткой и ключевой реакцией эпигенеза является метилирование. Сайты метилирования палиндромны, за метилирование немодифицированной ДНК и ДНК, с уже метилированной одной нитью ответственны разные ферменты. Начальное метилирование происходит сложнее, чем последующее. Метилированная родительская нить передает метку дочерней ДНК, что позволяет передать метилированное состояние в ряду поколений. Главной целью метилирования является присоединение метильной группы к цитозину в С5-позиции цитозинового кольца. Механизм передачи метильной метки – полуконсервативное воспроизведение метилирования. (Daskalakis and Sorm, 1962, Bird and Southern, 1978). Метилированная ДНК человеческого организма составляет 1%. Вне CpG метилирование встречается в эмбриональных стволовых клетках. ДНК яйцеклетки метилирована более спермиевой. За метилирование отвечают три фермента DNMT-ДНК-метилтрансферазы, связанные с последовательностями ДНК, структура которых остается неизменной. DNMT активизируются в раннем эмбриональном периоде, являются эффекторами метилирования и катализируют либо метилирование в новых сайтах, либо поддерживают метилирование полуметилированной ДНК после репликации. Утрата способности поддерживать метилирование приводит к формированию заболеваний типа ICF (иммунодефицит, центромерная нестабильность и лицевые аномалии) и рак. Эпигенетическая модификация без изменения последовательности ДНК (метилирование) транскрипционно инактивирует хроматин, что обусловлено надмолекулярными изменениями его компактизации. В нормальных соматических клетках метилирование отвечает за инактивацию X-хромосомы, геномный импринтинг, регуляцию тканеспецифической экспрессии генов, контроль геномной активности. (J.F.Costello, C.Plass, 2001, И.Н. Лебедев и соавт, 2006). Известно, что регуляторные элементы генома (промоторы, энхансеры, изоляторы, репрессоры) метилируются для супрессии их функции. Значительная часть метилирования связана с повторяющимися ретровирусными

последовательностями, и она же поддерживает их в инактивированном состоянии. По мнению А.В.Прохорчук и А.С.Рузова, метилирование может касаться только генов, инактивированных ранее другими механизмами в эмбриональном состоянии. Метилирование как специфическая функция клеточной памяти – универсальный и обратимый механизм, создающий генетическое разнообразие. Однако, кроме белков метилирования в последнее время выявлены белки Polycomb, Trithorax, по-видимому, участвующие в процессе выключения/включения активности кластеров генов в ходе развития.

Вид клетки или организма зависит от типа генов, которые транскрибируются и наследование этого статуса носит эпигенетический характер. Есть несколько уровней регуляции экспрессии генов – ремоделирование хроматина, которое инициируется посттрансляционной модификацией аминокислот гистонов (метилированием цитозина). Известно, что метилирование цитозиновых оснований ДНК определяет взаимодействие между ДНК и хроматиновыми белками. Такое взаимодействие регулирует экспрессию генов с помощью механизмов компактизации-декомпактизации. В основном, в состав хроматина входят эволюционно-консервативные белки – гистоны (H2A, H2B, H3, H4). Гистоны состоят из глобулярного домена и гибких (относительно неструктурированных) консервативных гистоновых хвостов. Гистон организует нуклеотидную последовательность, которая потом компактизируется, уплотняется в 40 раз, укладываются в петли, уплотняясь в 680 раз в метафазе как последнем уровне компактизации. Конечное уплотнение происходит в 10 000 раз. На N-концах каждый четвертый аминокислотный остаток – лизин или аргинин. Определенная структура хроматина поддерживается в процессе электростатического взаимодействия между отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК и положительно заряженными концевыми участками гистонов. Экспрессия генов регулируется химически модифицированными нуклеосомными гистонами (ацетилованными, метилованными, фосфорилированными, сумоилированными, убиквитинированными, сумоилированными, АДФ-рибозилированными, биотинилированными, изомеризованным пролином). Каждая клетка содержит в себе ферменты – аминотрансферазу и деацетилтрансферазу гистонов, обеспечивающих мобильность хроматина. Деацетилирование гистонов нуклеосом и их метилирование, особенно девятого лизинового остатка гистона и метилирование гистонов являются важной частью механизмов репрессии генов (С.А.Назаренко, 2004). Это перестраивает генную структуру хроматина, увеличивает степень компактизации, что приводит к репрессии транскрипции генов, локализованных в этом участке хроматина. Возможны вариации гистонов.

Хроматин разделяется на два варианта – эухроматин и гетерохроматин, гетерохроматин, в свою очередь может быть конститутивным и факультативным. Гетерохроматин – темноокрашенный пучок фибрилл с варьирующим диаметром в течение клеточного цикла, зависящим от участка хромосомной локализации, эухроматин – светлоокрашенный, более распространенный. Гетерохроматин находится в конденсированном состоянии, состоит из разных белков. Конститутивный характеризуется стабильностью, высоким содержанием сателлитных ДНК, выраженным полиморфизмом, появлением С-бендов после денатурации-ренатурации ДНК, содержит специфический тип ДНК, называемый сателлитным, состоящий из большого количества tandemно расположенных коротких повторов азотистых оснований. Конститутивный гетерохроматин имеет конденсированное состояние, позднее реплицируется, он метилирован, в нем присутствуют гипоацетилированные гистоны.

РНК (некодирующие РНК) являются защитным механизмом, разбивающим dsRNA на мелкие молекулы (короткие интерферирующие или siRNA). Такой процесс приводит к деградации РНК или возникают такие малые РНК, которые подавляют трансляцию (посттранскрипционный сайленсинг, PTGS). Транскрипционный сайленсинг позже ведет к образованию гетерохроматина. siRNA нужны для образования «молчащего» неактивного центромерного гетерохроматина и теломер. siRNA генерируются интерференционной РНК (RNAi).

Проводимые в настоящее время исследования говорят о возможной первичной роли некодирующих РНК в переключении эпигенетических переходов и наследственно сохраняемых специфических состояний хроматина и его матрицы. Известно, что малые РНК в основном транскрибируются с эндогенных транспозонов и других повторяющихся последовательностей (Almedia and Allshire, 2005; Bernstein and Allis, 2005). В целом доказано, что интерференционная РНК прошла эволюционный этап в том числе и для поддержания стабильности геномов посредством сайленсирующих мобильных элементов ДНК и вирусов, и в настоящее время высококонсервативна. В настоящее время не только РНК-сайленсинг репрессирует инвазивные последовательности, но и используется для гетерохроматинизации центромер, что обеспечивает правильное расхождение хромосом и сохранность генома.

Гены Polycomb и Trithorax относятся к основным эффекторам, которые передают сигналы к хроматиновой матрице и участвуют в поддержании клеточной идентичности (обеспечивают клеточную память) (Ringrose and Paro, 2004). Они являются не только ключевыми регуляторами пролиферации клеток и клеточной идентичности, но и участвуют в нескольких сигнальных каскадах,



реагирующих на митогены и морфогены. Все указанное происходит с помощью структуры хроматина. В большинстве случаев такие белки действуют совместно, контролируя уровень репрессированного гетерохроматина по отношению к активному эухроматину. Увеличение общих уровней содержания таких белков связано с повышенным риском возникновения рака простаты, груди, миеломы или лейкемии (Lund and van Lohuizen, 2004, Valk-Lingbeek et al., 2004). В других случаях неоплазии может снижаться уровень репрессированных гистоновых меток, увеличивается общее ацетилирование, которое вызывает повышение уровня транскрипции генов и нестабильности генома (Selingson et al, 2005). Все проводимые исследования говорят о том, что нарушение регуляции генома, проявляющаяся на уровне определенных гистоновых меток, часто результат действия энзимов Polycomb, Trithorax.

Сайленсинг как результат воздействия Polycomb и инактивированная X-хромосома служат лучшими доказательствами регуляторов между активным и неактивным хроматином (факультативным). В отличие от конститутивного гетерохроматина (околоцентромерных доменов) который может быть индуцирован в некодирующих и высокоповторяющихся регионах, факультативный встречается в кодирующих районах генома, там где сайленсинг генов зависит от возможных эпигенетических воздействий.

Инактивация X-хромосомы является одним из самых изученных вариантов образования факультативного гетерохроматина. Суть инактивации – это угнетение одной X-хромосомы из женского набора для выравнивания дозы экспрессии сцепленных с X-хромосомой генов с особями с мужским кариотипом. Сайленсинг гена по всей неактивной хромосоме индуцирует компактизацию высокой степени, видную как тельце Бара, которое находится на периферии ядра клеток у особей женского пола. Инактивация хромосомы происходит с помощью большой РНК. (Avner, Heard, 2001, 2005, С.А.Назаренко, 2000) Инактивированная X-хромосома в связи с дисбалансом генома ведет за собой фенотипические проявления, возможно образование компаундов (Е.Я.Гречанина, 2004).

Впервые термин интерференционная РНК (RNAi) был использован при исследовании сайленсинга генов нематоды, когда ей была введена гомологичная антисмысловая или двунитчатая РНК (dsRNA). В настоящее время понятие об RNAi включает в себя сайленсинг генов, включающий двунитчатую РНК любого типа. Этапы RNAi: образование dsRNA (эндогенной или экзогенной, например вирусная), ее процессинг в siRNA, мишенью служит либо иРНК (посттранскрипционный сайленсинг трансгена) либо участки хроматина (транскрипционный сайленсинг генов). Двунитчатая РНК может образовываться в результате двунаправленной транскрипции повторяющихся

элементов ДНК или транскрипции молекул РНК, способных к спариванию оснований внутри себя с образованием сегментов dsRNA. Затем dsRNA расщепляется энзимом Dicer (рибонуклеазой), приводящей к появлению siRNA (комплементарных дуплексов размером 21-27 нуклеотид). Затем siRNA раскручиваются в однонитевые, действующие как проводники. Они взаимодействуют, спаривая основания с комплементарными последовательностями-мишенями, и являются фактором специфичности, играя центральную роль во всех механизмах сайленсинга. Имеются два комплекса siRNA – RISC (комплекс, индуцирующий сайленсинг), который распознает иРНК-мишени и инициирует их деградацию путем эндонуклеотического расщепления в пределах участка иРНК, который спарен с siRNA (Hannon,2002; Bartel,2004), энзимом является РНК-аза-Н-домен, и комплекс RITS (РНК-индуцирующий транскрипционный сайленсинг), в котором siRNA направляют на хромосомные участки для модификации хроматина (Verdel et al,2004, Buhler et al, 2006). Таким образом, биологической функцией механизмов РНК-сайленсинга есть регуляция экспрессии генов и сохранение стабильности генома путем формирования стабильного гетерохроматина в центромерах и теломерах. Они же защищают от транспозонов и РНК-вирусов, разрушая их РНК-транскрипты (Plasterk, 2002; Li, Ding, 2005). РНК является посредником в транскрипционном сайленсинге. Малые РНК инициируют сборку гетерохроматина в связи с эффекторным комплексом RNAi (С.Д.Эллис, Т.Дженювейн, Д.Рейнберг, 2010).

У всех организмов ДНК упаковано архитектурными белками, гистонами, они собираются в нуклеосомы и ДНК оборачивается вокруг них. Эукариотические коровые гистоны берут начало из гистонов архей. Основная масса гистонов откладывается после репликации ДНК, в фазе S, а варианты гистонов на протяжении всего клеточного цикла. Центромеры идентифицируются специальным вариантом гистоном – H3, а замещение вариантом H3.3 обнаруживается в активном хроматине. Когда происходит фосфорилирование гистона H2AX, наступает репарация двунитевых разрывов ДНК. Гистон H2AZ играет роль в регулировании транскрипции, а другие варианты H2A дифференцируют хроматин, таким образом, устанавливая и поддерживая эпигенетические состояния. Эволюция большинства гистонов была направлена на более плотную упаковку ДНК (S.Henikoff, M.Smith, 2003).

Существует два фундаментальных процесса клеточного деления, которые удваивают и передают генетическую информацию – митоз и мейоз. Митоз является ядерным делением в соматических клетках, которое включает идентичное разделение в дочерние клетки дуплицированного генетического материала в виде хромосом. В начале митоза хромосомы конденсируются, а

гистон H3 фосфорилируется. Единичный сайт (центромера) на каждой сестринской хроматиде формирует так называемую кинетохору, на которой прикрепляются трубочки веретена, и она является контрольной точкой клеточного цикла. Мейоз по своей сути - редукционное ядерное деление, которое происходит в зародышевых клетках для производства клетки с гаплоидным геномом перед оплодотворением. Для мейоза необходимы центромеры, теломеры, сцепление и источники репликации. Ошибки репликации или репарации ДНК приводят к мутациям и перестройкам хромосом. Ошибки сегрегации в процессе ядерного деления вызывает потерю или приобретение хромосом – анеуплоидию. Инициация репликации ДНК контролируется эпигенетическими механизмами. Репарация ДНК включает эпигенетические изменения в структуре хроматина. Специфические изменения в хроматиновой матрице, например, такие как варианты гистонов и их посттрансляционные модификации, играют важную роль в распознавании повреждений ДНК и в рекрутировании соответствующих механизмов репарации (Hassa, Hottinger, 2005). Другие реакции изменения хроматина как ацетилирование гистонов, сумоилирование, убиквитинирование, метилирование также весьма важны для успешной репарации ДНК. Роль хроматина в репарации ДНК динамическая, в ответ на повреждение. Модификации гистонов не наследуются при делении. (G.H.Karen, R.S.Hawley, 2010). Эпигенетические события, контролирующие длину теломер, транскрипционную компетентность используются в процессах, которые контролируют хромосомы во время мейоза.

Хромосомное различие между полами связано с такими проблемами как дисбаланс генов, сцепленных с X. Это может привести к нарушению в количестве генных продуктов (РНК и белков), разнице в контроле метаболизма. Для избегания этого существуют механизмы компенсации дозы генов, которые уравнивают уровни продуктов, которые сцеплены с X-генами. Таким механизмом является выключение (сайленсирование) большинства генов на одной активной X-хромосоме (эффект лайонизации) (N.Brockdorff, B.M.Turner, 2010). Инактивация X-хромосомы регулируется в ходе развития организма. Для стабилизация уровня гетерохроматина на уровне структуры хроматина сайленсинг хромосомы наступает в результате модификации гистоновых «хвостов», включения/выключения вариантов гистонов и метилирования ДНК в CpG-островках. Некоторые гены избегают выключения и не требуют компенсации дозы (15%), потому что у обоих полов в этом так называемом псевдоаутосомном районе присутствует по две копии генов (Carrel, Willard, 2005). Многие из них находятся в коротком плече X-хромосомы, относительно недавно приобретенном в ходе эволюции. X-инактивация регулируется

центром – главным локусом. В соматических клетках Х-инаktivация стабильна.

Паттерны метилирования ДНК определяются состоянием модификации лежащего в основе хроматина. Причиной практически всех мутаций (одна треть всех точечных) является повышенная мутабельность 5-метилцитозина, и передача мутантного тиминового основания при репликации ДНК (вариант транзиции С-Т в последовательностях CpG)(Cooper, Youssoufian, 1988).

Геномный импринтинг – это эпигенетическая система регуляции генов, изменяющая экспрессию генов одной хромосом. К импринтингу способны только несколько сотен генов организма, он является следствием родительского наследования, а не пола. Он проявляется специфической экспрессией родительского гена. Диплоидные клетки с двумя копиями родительских генов будут экспрессировать только одну родительскую копию импринтированного гена и сайленсировать другую, а неимпринтированные гены будут экспрессироваться в диплоидной клетке обеими родительскими копиями (D.P.Barlow, M.S.Bartolomei, 2010). Геномный импринтинг это *cis*-действующий механизм, приобретаемый одной родительской гаметой, в основном гены импринтинга собраны в кластеры вместе с некодирующей РНК. Гены-импринты могут модифицировать удаленные регуляторные элементы, которые действуют на множественные гены. Биологическая функция импринтинга – влияние на развитие организма.

Таблица 1.

**Классификация эпимутаций импринтированных генов  
(И.Н.Лебедев, 2008)**

Тип эпимутаций		Аберрантное гипометилирование		Аберрантное гиперметилирование	
		Материнского аллеля	Отцовского аллеля	Материнского аллеля	Отцовского аллеля
Г	(гаметические) Ошибки стирания импринтинга с сохранением метильных групп (критический период репрограммирования – миграция, примордиальные половые клетки)	-	-	IGF2\H19 Синдром Видемана-Беквита	PEG1\MEST (Синдром Рассела-Сильвера) Центр импринтинга хромосомы 15, мутации которого ответственны за формирование синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана (Синдром Прадера-Вилли)
	Отсутствие метилирования аллелей, которые должны подвергаться метилированию (Критический период репрограммирования дифференцировка, митоз)	Биродительский полный пузырный занос, Центр импринтинга хромосомы 15, мутации которого ответственны за формирование синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана	IGF2\H19 (Синдром Рассела-Сильвера)	-	-

		(синдром Ангельмана); L1T1 (синдром Видемана-Беквит, транзиторный неонатальный сахарный диабет); ZAC (транзиторный неонатальный сахарный диабет, синдром Видемана-Беквита)			
	Аберрантное метилирование аллелей, которые не должны метилироваться (критический период репрограммирования дифференцировка, митоз)	-	-	IGF2\H19 Синдром Видемана-Беквита	PEG1\MEST (Синдром Рассела-Сильвера) Центр импринтинга хромосомы 15, мутации которого ответственны за формирование синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана (Синдром Прадера-Вилли)
с о м а т и ч е	Нарушение защиты метилирования аллелей от деметилирования при репрограммировании генома (критический период репрограммирования мейоз, оплодотворени,	Центр импринтинга хромосомы 15, мутации которого ответственны за формирование синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана (мозаичные варианты синдрома Ангельмана), «синдром материнского	Частичное гипометилирование IGF2\H19 (Синдром Рассела-Сильвера)	-	-

с к и е  э п и м у т а ц и и	дробление)	гипометилирования», мозаичные варианты транзиторного неонаталь- ного сахарного диабета			
	Нарушение поддержания дифференциального метилирования импринтированных генов в соматических клетках (критический период репрограммирования – мейоз, имплантация, трофэктодерма, эмбрион)	L1T1 (карцинома пищевода, рак печени); PEG3 (хориокарцинома)	P73 (карцинома почек, рак легкого)	IGF2\H19 (опухоль Вильмса, гепатобластомы, рак легких, почек); P73 (острая лейкемия, лимфома Беркитта); GTL2 (карцинома почек)	Центр импринтинга хромосомы 15, мутации которого ответственны за формирование синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана (мозаичные варианты синдрома Прадера-Вилли), PEG3 (рак шейки матки и эндометрия); ZAC (рак яичников)

W. Reick et al, 2001 обобщил особенности эпигенетического программирования генома:

- рисунки метилирования ДНК обладают пространственной, временной и тканевой специфичностью;
- специфика метилирования ДНК наследуется дочерними клетками;
- специфические метки метилирования стираются в памяти примордиальных половых клеток;
- в ходе созревания половых клеток происходит восстановление рисунков метилирования в соответствии с половой принадлежностью организма;
- после слияния половых клеток происходит деметилирование генома;
- в процессе эмбриогенеза метилирование соматических клеток происходит *de novo*.

Эпимутации, кроме прогрессивной биологической роли в развитии организма, естественно могут приводить и к патологическим последствиям – эпигенетическим болезням. Некоторые области генома функционально неравноценны и, в случае наследования пациентами обеих гомологичных хромосом (или их сегментов) – однородительской дисомии – наблюдается потеря экспрессии некоторых генов, либо в материнских аллелях и повышение уровня экспрессии отцовских генов (при отцовской дисомии) либо в отцовских аллелях и повышение экспрессии материнских генов (при материнской дисомии). Однородительская дисомия, как и измененные ДНК-модификации (эпимутации, изменяющие метилирование), является молекулярной основой формирования многих неврологических и психических нарушений. К формированию схожего фенотипа может привести и эпимутация и генетическая мутация, что связано с тем, что генетическая мутация нарушает функцию гена, которая регулируется неправильно при воздействии на данный локус эпимутации. Существует и другой вид заболеваний, при котором генетические мутации приводят к утрате функций белков, участвующих в метилировании ДНК или ремоделинге хроматина. Тогда специфические фенотипы возникают в результате изменения эпигенетических состояний в одном или нескольких локусах. Эпигенотип (эпигенетическое состояние геномного локуса) устанавливается на основе наличия или отсутствия метилирования ДНК, модификаций хроматина и вариантной активности некодирующих РНК. ( H.Y.Zoghbi, A.L.Beaudet, 2010).

Метильные модификации могут быть моно-, ди- и триметилированными, что составляет потенциальный «гистоновый код», лежащий в основе хроматина. Однако существует еще масса некодирующих РНК – транспортные, рибосомные, сплайсосмные, малая ядрышковая РНК, микро РНК, короткоинтерферирующая РНК, малая двунитевая. Многие из них регулируют



модификации хроматина, импринтинг, метилирование ДНК и транскрипционный сайленсинг.

Генетические механизмы делятся на два класса – транс-эффекты – потеря или дисфункция факторов, ассоциированных с хроматином, в свою очередь изменяющие структуру хроматина и экспрессию генов в определенных участках генома и цис-эффекты мутации в некодирующих участках, возможно, необходимые для регуляции, результатом может быть увеличение повторов ДНК, изменение хроматина, которое будет влиять на стабильность генома и экспрессию генов.

Создана классификация эпигенетических заболеваний:

1. Нарушение геномного импринтинга

- Синдром Прадера-Вилли
- Синдром Ангельмана
- Синдром Беквита-Видемана
- Синдром Рассела-Сильвера
- Псевдогипопаратирозидизм.

2. Нарушения, влияющие на структуру хроматина в транс-конфигурации

- Синдром Рубинштейна-Тейби
- Синдром Ретта
- Сцепленная с X-хромосомой альфа-талассемия с умственной отсталостью
- Синдром иммунodefицита, нестабильности центромерного участка и лицевых аномалий (ICF)
- Спондилоэпифизарная дисплазия Шимке
- Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы

3. Нарушения, влияющие на структуру хроматина в цис-конфигурации

- Талассемия
- Синдром ломкой X-хромосомы
- Плече-лопаточно-лицевая миопатия

В нашей стране классификация модифицирована С.А.Назаренко, 2004.

1. Нарушение эпигенетического статуса отдельных участков генома (локальный эффект):

- болезни, обусловленные унаследованными мутациями, нарушающими моноаллельную экспрессию генов – болезни геномного импринтинга (синдромы Видемана-Беквита, Прадера-Вилли, Ангельмана).
- болезни, обусловленные нарушением статуса метилирования отдельных генов в результате *de-novo* возникших мутаций в соматических клетках – раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивных генов или к подавлению экспрессии активных генов; и раковые болезни,

обусловленные гиперметилированием промоторов генов опухолевых супрессоров и их инактивацией.

2. Нарушение эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект):

- болезни, обусловленные унаследованными мутациями генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня метилирования ДНК или модификацию структуры хроматина – синдромы ICF, ATR-X, синдром Ретта, Рубинштейна-Тейби, Коффина-Лоури.
- болезни, обусловленные глобальным нарушением метилирования генома в результате *de novo* возникших мутаций в соматических клетках – раковые болезни, связанные с глобальным метилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозонов и хромосомной нестабильности.

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, можно сказать, что все новые открытия - это модификация давно известных понятий, получивших новую жизнь и новую трактовку благодаря успешному развитию молекулярной медицины. Нельзя сказать однозначно, что любой из происходящих биологических процессов несет вред или пользу, так же и метилирование, как главная эпигенетическая модификация участвует и в процессах дальнейшего развития и эволюции организма и в процессах, тормозящих их, что возможно и является сутью биологического равновесия всего живого в природе. И приставка *эпи* – не значит быть вне генетической основы, а значит быть в гуще генетических событий, только окрашивая их в эпигенетический, более тонкий оттенок.

## **ПОРУШЕННЯ ГЕМОПОЕЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ**

**Дудник В.М., Звенігородська Г.Ю.**

***Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***

Зростання кількості хворих дітей із хронічною нирковою патологією являє собою значну медико-соціальну проблему, середній показник її частоти за результатами епідеміологічних досліджень в Україні становить 29 - 33 на 1000 дітей, причому із стійкою тенденцією до зростання. Серед захворювань нирок у дітей хронічний гломерулонефрит (ХГН) посідає особливе місце, перш за все у зв'язку з можливістю розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). У всьому світі спостерігається збільшення кількості хворих з хронічною нирковою патологією, в тому числі і з гломерулонефритом, результати лікування більшості хвороб нирок залишаються незадовільними, зростає число пацієнтів, які потребують застосування замісної ниркової терапії. Прогресуючий перебіг, резистентність до терапії у хворих із торпідним перебігом захворювання, рання інвалідизація - далеко не повний перелік питань, пов'язаних з проблемою гломерулонефриту у дітей, поширеність якого становить 0,42 – 0,46 на 1000 дитячого населення (Центр медичної статистики МОЗ України, 2010).

Гломерулонефрит - гетерогенна група імунно-запальних захворювань переважно клубочкового апарату нирок з різною клініко-морфологічною картиною, перебігом та наслідками. До причин виникнення ХГН належать перехід гострого гломерулонефриту у хронічний (від 15 до 26,3 % хворих із ХГН мали в анамнезі гострий гломерулонефрит) та первинно-хронічне захворювання.

Патогенез гломерулонефриту поділяється на дві стадії – імунну та запальну. Так, перша стадія – це імунна відповідь на чужорідні або власні антигени, утворення імунних комплексів, ауто антитіл, тоді як друга стадія являє собою ниркове запалення, яке запускається та підтримується даними імунними антигенами. В розвитку ХГН виділяють імунні та імунзапальні основні механізми прогресування, що включають утворення комплексів «антиген-антитіло» в присутності комплементу. Виникає пасивне потрапляння імунних комплексів у клубочок та їх відкладання на гломерулярну базальну мембрану та в мезангії. Можливе також утворення антитіл до нормальних структур клубочків і каналців (аутоантитіл). В місцях відкладання імунних комплексів виникає активація системи комплементу. Активуються моноцити (антигени, ЦІК, компоненти комплементу, продукти тромбоцитів) і виділяють у

кров широкий спектр біологічно активних сполук: інтерлейкін (ІЛ-1), фактор некрозу пухлин, фібронектин та ін. Основу запалення складає каскад біохімічних та імунологічних реакцій, які регулюються великою кількістю медіаторів. Серед них особливе місце займають цитокіни – низькомолекулярні білкові молекули, які забезпечують процеси міжклітинних комунікацій. Всім цитокінам притаманні загальні риси: низька молекулярна маса, аутокринний та паракринний способи клітинної регуляції, участь в розвитку імунної відповіді та запаленні, участь в регуляції синтезу ДНК, РНК і білку в клітині, взаємодію один з одним та з іншими медіаторами.

Останнім часом пильну увагу науковців привернуто до ролі цитокінів у розвитку, прогресуванні, перебігу ХГН. Особливе значення для розвитку гломерулярного пошкодження і нефросклерозу надається прозапальним цитокінам, перш за все ІЛ-1 $\beta$ . Доведено, що ІЛ-1 $\beta$  впливає на синтез інших прозапальних цитокінів, а це в свою чергу призводить до пошкоджень ниркової паренхіми.

В розвитку будь-якого запального процесу та в його наслідках головну роль відіграє рівновага між продукцією, експресією та пригніченням синтезу білків родини ІЛ-1. Ще до виявлення асоціації підвищеного вироблення ІЛ-1 з певними алелями було відомо, що у частини досліджуваних визначається більш високий рівень ІЛ-1. Також доведено, що тривалість та інтенсивність запального процесу у різних осіб може відрізнятися.

З розвитком молекулярної генетики стало очевидним, що схильність до мультифакторіальних захворювань, особливості їх перебігу, ефективність та безпечність їх лікування в значній мірі визначаються специфічним набором поліморфних варіантів генів.

Гени інтерлейкінів володіють надзвичайно високим ступенем поліморфізму, причому кількість ділянок такого поліморфізму в одному гені може досягати декількох десятків і вони можуть розташовуватися як в кодуючих екзонах, так і в інтронах, і що особливо важливо, в промоторних регуляторних зонах структури гена. Дані ділянки ДНК містять зони зв'язування регуляторних факторів, які визначають не структуру зчитування, а інтенсивність напрацювання клітиною кінцевого білкового продукту, тобто самих молекул інтерлейкінів. Іншими словами, наявність алельного поліморфізму в промоторних ділянках генів інтерлейкінів забезпечує різноманітність індивідумів за ступенем продукції цитокінів при антигенній стимуляції, тобто при формування запальних клітинних реакціях, в тому числі при гломерулонефритах.

Відомо, що кожен ген розташований в одній із 23 пар хромосом. Дві алелі можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної. Поліморфізм

представляє варіанти алелей, які зустрічаються відносно часто у популяції і в цілому зв'язані з відхиленням в експресії чи функції ферментів. Генетичний поліморфізм – це нуклеотидні варіації в певній ділянці геномної послідовності, включаючи вставки, делеції, одонуклеотидні делеції (Single Nukleotide Polymorphism, SNP), які складають близько 90% всіх варіацій геному.

Відомими факторами прогресування ХГН у дітей є окремі генетичні чинники, раннє зниження функцій нирок, вроджені вади сечовидільної системи, персистуюча протеїнурія, артеріальна гіпертензія, гіпоімунні стани тощо. На сьогодні не до кінця зрозумілим залишається питання, чи впливають порушення гемопоєзу на перебіг та активність ХГН, особливо на початковій стадії хронічного захворювання нирок (ХЗН).

Більшість досліджень, котрі стосуються порушень гемопоєзу, проводилися у діалітичних центрах і присвячені вивченню нефрогенної анемії. Патогенез анемії при ХНН складний та не до кінця вивчений. Основними ланками патогенезу анемії при ХНН є порушення продукції еритропоєтину, наявність інгібіторів еритропоєзу і зменшення тривалості життя еритроцитів. Порушення гемопоетичної функції вже при II-III стадіях ХЗН спостерігається у 23 – 47 % пацієнтів, основними причинами її розвитку є тривалий запальний процес в нирках та склерозування ниркової паренхіми, що в кінцевому рахунку призводить не лише до підвищення захворюваності, але й зниження фізичної активності, погіршення якості життя та інвалідизації. Відомо, що при ХЗН по мірі розвитку склерозу інтерстиціальної тканини та загибелі клітин-продуцентів порушується продукція еритропоєтину. Анемія може бути одним із ранніх проявів ХЗН та зустрічається вже на ранніх стадіях захворювання, а формування нефрогенної анемії починається з рівня ШКФ від 30 до 80 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>. Доведено, що анемія є одним із найбільш вивчених факторів ризику серцево-судинних захворювань, які є основною причиною смертності, у хворих на замісній терапії та із ХЗН. Це пояснює необхідність своєчасної ранньої діагностики порушень гемопоєзу при ХГН, враховуючи, що їх вплив на прогнозування перебігу захворювання у дітей перебуває на стадії перших практичних кроків.

На сьогодні добре вивчена анемія при нирковій недостатності. Передусім вона зумовлена дефіцитом еритропоєтину. Однак, в останній час став зрозумілий внесок і інших факторів, таких як дефіцит заліза та запалення. Менше значення у виникненні анемії при ХНН мають неадекватний діаліз, гіперпаратиреоз, дефіцит фолатів, супутня гематологічна патологія. Стало очевидним, що дефіцит заліза характерний для пацієнтів не лише на замісній терапії, а й на ранніх стадіях ХЗН. Дефіцит заліза при ХЗН визначається як зниження рівня феритину сироватки крові нижче 100 мкг/л та насичення

трансферину менше 20%, виявляється вже у 2/3 хворих із ХНН на II-IV стадіях ХЗН.

Анемія при хронічних гломерулонефритах найчастіше носить еритропоетин-залежний характер, а також є варіантом анемії хронічного захворювання (АХЗ), що розвивається внаслідок тривалого автоімунного запального процесу з провідним її патогенетичним чинником – високим вмістом прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП-альфа, ІЛ-6) в плазмі крові, які негативно впливають на процеси еритропоезу. Вважається, що АХЗ є гіпопроліферативним станом з розвитком автоімунної відповіді, виділенням прозапальних цитокінів та накопиченням заліза в ретикулоендотеліальній системі. Патогенез АХЗ вивчений недостатньо, але його основні механізми можуть бути представлені наступним чином: неможливість вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи для транспорту до еритроїдних попередників, відсутність чутливості клітин-попередників еритропоезу до еритропоетину, зниження кількості еритроцитів периферичної крові, вивільнення з гепатоцитів регуляторного гормону гепсидину, який при запаленні регулює зв'язок між обміном заліза та еритропоезом, зокрема гальмує його всмоктування та транспорт.

АХЗ має гіпорегенераторний, нормоцитарний, нормохромний характер та асоціюється зі зниженням рівня сироваткового заліза при підвищеному або незміненому рівні феритину. Така анемія є результатом активації імунної системи, яка супроводжується вивільненням значної кількості ФНП-альфа, інтерферону-гамма, ІЛ-1. Встановлено, що при АХЗ відбувається порушення утилізації заліза, супресія диференціації еритроїдних прогеніторних клітин, неадекватна продукція еритропоетину. При АХЗ, крім неефективного еритропоезу також скорочується тривалість життя еритроцитів внаслідок гемолізу в селезінці.

При АХЗ не завжди виявляються чіткі лабораторні ознаки дефіциту заліза, типові для ЗДА. Однак, все ж таки біля 20% пацієнтів з АХЗ мають залізо дефіцитний еритропоез, тобто виникає функціональний дефіцит заліза і спостерігається дисбаланс між потребами червоного ростку кісткового мозку і доступністю активного заліза. Дефіцит заліза призводить до порушень нормального синтезу гемоглобіну і виникненню гіпохромної мікроцитарної анемії. Дослідження маркерів обміну заліза також доводить можливість функціонального чи абсолютного дефіциту заліза при АХЗ.

За морфологією еритроцитів АХЗ є нормоцитарною, інколи – мікроцитарною. Лабораторними ознаками АХЗ є зниження сироваткового заліза і насичення залізом трансферину, що часто розцінюється як

залізодефіцитний стан. Однак, пацієнти із АХЗ мають достатні запаси заліза в депо, а вміст феритину є нормальним або навіть підвищеним.

При АХЗ, яка розвивається у відповідь на запалення, продукується значна кількість прозапальних медіаторів. При цьому рівень залізовв'язуючої здатності сироватки крові знижується, внаслідок збільшення вмісту гостро фазового білка лактоферину, який конкурує з транспортним білком трансферином. Тому при наявності достатньої кількості заліза в організмі, доступність його зменшується і зменшується продукція гемоглобіну в попередниках еритроцитів.

Активно вивчається роль цитокінів, гострофазових протеїнів в регуляції гомеостазу заліза. Визначено, що під впливом запальних чинників порушується транспорт заліза і в результаті чого еритропоез стає неефективним з наступним розвитком АХЗ. Однак розвиток гіпоферемії та гіперферитинемії при запальних процесах може мати деякі позитивні ефекти: накопичення заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи блокує розмноження патогенних мікроорганізмів і злоякісних клітин, також активується імунна відповідь на зазначені патогенні чинники.

Еритропоетин є головним ростовим фактором, що регулює дозрівання клітин еритроїдного ростка та їх виживання. Прогеніторні клітини перетворюються в попередники еритроцитів лише при наявності еритропоетину, а інакше вони підлягають апоптозу. Недостатній рівень еритропоетину індукує передчасний апоптоз клітин, що формують еритроїдну популяцію в кістковому мозку.

Не зважаючи на те, що виникнення порушень обміну заліза при АХЗ пов'язується з підвищеним вмістом прозапальних цитокінів, головний медіатор цього стану до недавніх часів був невідомий. На сьогодні ідентифікований пептид гепсидин, синтез якого різко зростає в гостру фазу запалення, під дією мікробних ліпополісахаридів, прозапальних цитокінів та при перевантаженні залізом. Оскільки гепсидин інгібує абсорбцію заліза в кишечнику та вивільнення заліза трансферину з макрофагів, то тим самим він обмежує надходження заліза до організму. Тому підвищення гепсидину в організмі розглядається як провідна причина анемізації пацієнтів з запальними захворюваннями.

Діагностика АХЗ представляє значні труднощі і базується, як на виключенні інших форм анемії, так і на отриманні доказів на користь АХЗ. Про АХЗ свідчить гіпопроліферативний характер анемії, наявність порушень обміну заліза, наявність хронічного запального процесу. Такий анемічний стан потребує пошуку у пацієнтів індикаторів запалення: підвищених рівнів С-реактивного протеїну, церулоплазміну, фібриногену, прозапальних цитокінів, тощо.

Часто діагноз нефрогенної анемії встановлюється після виключення анемії іншого походження. Чим більше виражена невідповідність між проявами анемії та важкістю перебігу ХЗН (збережена ШКФ, незначна протеїнурія, нормотензія), тим більш ретельно необхідно перевіряти наявність анемії іншого генезу, окрім дефіциту продукції еритропоєтину.

В педіатрії серед АХЗ переважають анемії нефрогенного характеру – при ХЗН. Анемічний синдром при хронічних гломерулонефритах найчастіше маніфестується як еритропоєтин-дефіцитна анемія та АХЗ з чи без дефіциту заліза.

Нез'ясованими залишаються питання щодо виникнення, розповсюдження та механізмів розвитку анемії та інших порушень гемопоезу у дітей, хворих на ХГН, на I стадії ХЗН, зв'язок їх виникнення із перебігом, формою та тривалістю захворювання, впливу на прогресування захворювання та зниження функції нирок. З іншого боку, не визначені особливості клінічного перебігу ХГН у дітей при наявності порушень гемопоезу та прогнозування його перебігу, в тому числі при наявності окремих генетичних детермінантів.

Обстежено 155 дітей, хворих на ХГН, віком від 3 до 18 років (середній вік  $12,3 \pm 3,9$  роки). Верифікацію діагнозу ХГН проводили згідно наказу МОЗ України № 436 від 31.08.04р. за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Під спостереженням знаходилось 92 хлопчики ( $59,35 \pm 3,95$  %) та 63 дівчинки ( $40,65 \pm 3,95$  %). Всі обстежені діти були розподілені на наступні вікові групи: від 1 до 7 років - 22 ( $14,19 \pm 2,79$  %), від 8 до 12 років - 46 ( $29,68 \pm 3,67$  %), від 13 до 18 років - 87 ( $56,13 \pm 3,99$  %). Розподіл дітей за віком і статтю показав певне переважання хлопчиків пубертатного віку. Під нашим спостереженням перебували діти, хворі на ХГН, в період клініко-лабораторної ремісії (109 дітей -  $70,32 \pm 3,67$  %), та із торпідним перебігом ХГН (46 дітей -  $29,68 \pm 3,67$  %). В якості контрольної групи обстежено 40 практично здорових дітей віком 7-15 років (середній вік  $13,0 \pm 3,5$  років), серед яких було 24 хлопчики ( $60 \pm 7,74$  %) та 16 дівчаток ( $40 \pm 7,74$  %).

Для вивчення клініко-лабораторної характеристики хворих із ХГН проведено аналіз анамнестичних відомостей, даних об'єктивного огляду, результатів комплексного нефрологічного обстеження, що включає загально-клінічні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, інструментальні методи. Загально-клінічні методи включали загальні аналізи крові і сечі, пробу за Нечипоренком, рівень добової протеїнурії. Анемію діагностували при зниженні гемоглобіну  $<110$  г/л у дітей, хворих на ХГН, віком до 6 років,  $<120$  г/л у дітей віком 6-12 років та  $<110$  г/л у обстежених віком 12-18 років. Виразність сечового синдрому визначали на підставі даних проби за Нечипоренком: при незначній гематурії вміст еритроцитів не перевищував  $10 \times 10^6$ /л, при помірній -



від  $10 \times 10^6/\text{л}$  до  $60 \times 10^6/\text{л}$ , при вираженій – більше  $60 \times 10^6/\text{л}$ . Концентрація білка в сечі визначалася з використанням 3 % розчину сульфосаліцилової кислоти. За виразністю розрізняли мінімальну і помірну протеїнурію при добових втратах білка до 1,0 г і від 1,0 до 2,5 г відповідно.

Біохімічні методи включали в себе дослідження загального білка і білкових фракцій, загального холестерину, сечовини, креатиніну в сироватці крові. Функціональний стан нирок оцінювали шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Розрахунок ШКФ у дітей проводився за формулою Шварца. Вивчення концентраційної функції нирок здійснювали на підставі даних проби за Зимницьким. Азотвидільну функцію нирок оцінювали за показниками креатиніну та сечовини.

Для оцінки порушень гемопоезу у 64 обстежених проводили визначення сироваткового заліза, загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС), еритропоєтину, феритину, трансферину, КНТ. Рівень сироваткового заліза визначали фотометричним методом (аналізатор Olympus) за допомогою стандартних наборів реактивів. ЗЗЗС вказує на загальну кількість заліза, яке може бути зв'язане з трансферином плазми. Визначення ЗЗЗС проводили також фотометричним методом (аналізатор Olympus). Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТ) – показник залежності вмісту сироваткового заліза від ЗЗЗС і розраховується за формулою:  $\text{КНТ} = (\text{сироваткове залізо} : \text{ЗЗЗС}) \times 100\%$ . З метою кількісного визначення еритропоєтину використовували твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч) на аналізаторі IMMULITE. Кількісне визначення феритину проводили на аналізаторах IMMULITE и IMMULITE 1000. В основі тесту IMMULITE / IMMULITE 1000 *Ferritin* (Феритин) твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч). Оцінка рівня трансферину відбувалася за допомогою турбідиметричного методу, використовуючи стандартний набір реагентів Bio Systems (Іспанія). З імунологічних методів проводили кількісне визначення ІЛ-1 $\beta$  методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою стандартних наборів реактивів.

Із метою вивчення ролі поліморфізму генів інтерлейкіну 1 $\beta$  та 10 дітям основної групи було проведено генетичне дослідження в Інституті молекулярної біології м.Київ. Генотипування проводили методом ПЛР-ПДРФ (полімеразна ланцюгова реакція та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері Perkin Elmer (фірма «Cetus», США), а також на ампліфікаторах виробництва фірми «Біозон» (Росія) за загальним методом R. K. Saiki et al. Для проведення рестрикційного аналізу продуктів ПЛР в проби додавали по 5-10 од. акт. ендонуклеази рестрикції.

Як несприятливий перебіг захворювання обраний критерій торпідного перебігу ХГН. Торпідний перебіг виявляється у дітей, хворих на ХГН, з високою активністю патологічного процесу, що тривало утримується. Отримання регресійних моделей здійснювалось шляхом проведення ротатабельного центрального композиційного планування другого порядку на основі повнофакторного експерименту виду  $2^5$  методом Бокса-Уілсона. В процесі аналізу відомих регресійних моделей обрано квадратичну модель з ефектами взаємодії 1-го порядку. З метою забезпечення потрібної достовірності та надійності отриманих експериментальних даних кількість повторень кожного планового досліджу було прийнято рівним 9, а однорідність дисперсій цих повторних дослідів перевірялась за критерієм Кохрена.

Перевірка адекватності регресійних моделей проводилась за допомогою критерію Фішера, для знаходження якого попередньо визначались дисперсія відтворюваності та дисперсія адекватності.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакета прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0» (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) для Windows'XP (ліцензійний №RKKFD-W8DDF-6PMC4-KX3WW-CR6TI). За величинами ексцесу та асиметрії визначали характер розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний), застосовували метод варіаційної статистики ( $M$ ,  $SD$ ,  $m$ ,  $min - max$ ). Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами (незалежні вибірки) використовували для параметричних даних критерій Ст'юдента (Student test), для непараметричних даних – U-критерій Мана-Уїтні (Mann-Whitney), а для даних, що представлені у відсотках - точний метод Фішера. Достовірними вважали значення  $P < 0,05$ .

Серед дітей, хворих на ХГН, частіше зустрічалася гематурична форма – 92 дитини ( $59,35 \pm 3,95$  %), нефротичну форму мали 48 обстежених ( $30,97 \pm 3,71$  %), гломерулонефрит з ізольованим сечовим синдромом був у 15 дітей ( $9,68 \pm 2,38$  %).

Аналіз симптомів ХГН у обстежених нами хворих показав, що провідним проявом захворювання на час дослідження був сечовий синдром. набряковий синдром був відсутній у всіх дітей. Артеріальна гіпертензія зафіксована в  $7,80 \pm 2,15$  % хворих. Вивчення особливостей сечового синдрому показало, що еритроцитурія та протеїнурія зустрічалися при всіх формах ХГН, але їх середні

показники залежали від форми захворювання. Мінімальна еритроцитурія спостерігалася у 73 ( $47,09 \pm 4,01$  %) обстежених дітей, помірна у 50 ( $32,26 \pm 3,75$  %), виражена - у 32 ( $20,65 \pm 3,25$  %) дітей, при цьому виражена еритроцитурія зустрічалася лише при гематуричній формі ХГН.

В ході дослідження встановлено, що підвищення добового білку в сечі спостерігали у 88 обстежених ( $56,77 \pm 3,98$  %). Рівень добового білку відрізнявся в залежності від форми захворювання і коливався в межах від 0 до 2 г/добу. Помірна добова протеїнурія мала місце у  $20,83 \pm 5,86$  % дітей при нефротичній формі захворювання, тоді як при гематуричній формі частіше відмічали мінімальну протеїнурію ( $26,09 \pm 4,58$  %). У віковому аспекті помірна протеїнурія в 4 та в 6 раз частіше була присутня у дітей віком 1-7 років у порівнянні із дітьми 8-12 та 13-18 років.

У результаті проведених досліджень було виявлено, що порушення гемопоезу за рахунок анемії спостерігається у 56 ( $36,13 \pm 3,86$  %) дітей із ХГН на І стадії ХЗН, з них пацієнтів із гематуричною формою було 36 ( $39,13 \pm 5,09$  %), із нефротичною формою та ізольованим сечовим синдромом відповідно 15 ( $31,25 \pm 6,69$  %) та 5 дітей ( $33,33 \pm 12,17$  %). Слід зазначити, що серед обстежених дітей зустрічався І ( $96,43 \pm 2,48$  % обстежених) та ІІ ступінь анемії (лише 2 дитини –  $3,57 \pm 2,48$  %).

Під час аналізу показників червоної крові у обстежених дітей, хворих на ХГН, спостерігалось їх порушення за рахунок зниження вмісту гемоглобіну, зменшення кількості еритроцитів та гематокриту. Встановлено, що гемоглобін був знижений у 56 ( $36,13 \pm 3,86$  %) дітей, у 48 ( $30,97 \pm 3,71$  %) з них виявлено зниження еритроцитів, а також у 10 ( $6,45 \pm 1,97$  %) гематокриту. Серед 92 дітей, хворих на гематуричну форму ХГН, спостерігали зниження гемоглобіну у 36 ( $39,13 \pm 5,09$  %) обстежених, рівня еритроцитів – у 31 ( $33,69 \pm 4,93$  %) дітей, а гематокриту – у 8 ( $8,69 \pm 2,94$  %). Серед пацієнтів із нефротичною формою ХГН у третини виявили зменшення рівнів як гемоглобіну, так і еритроцитів, а гематокрит був знижений лише у 2 ( $4,16 \pm 2,88$  %) обстежених.

При дослідженні вмісту еритропоєтину встановлено, що на І стадії ХЗН спостерігалось його зниження (у 1,5 раза), у порівнянні із здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ), причому у хлопчиків вдвічі частіше у порівнянні із дівчатками. Рівень еритропоєтину був достовірно зниженим (у 1,6 раза) у групах у дітей із гематуричною та нефротичною формами у порівнянні із здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що рівень ендogenous еритропоєтину на 47,4 % достовірно знижений у дітей віком 1-7 років у порівнянні із подібним здорових дітей. У старших вікових групах 8-12 років та 13-18 років показник еритропоєтину також був достовірно нижчим, у порівнянні із здоровими (у 1,6 раза) ( $p < 0,05$ ),

крім того, у них мало місце підвищення рівня трансферину сироватки крові ( $p < 0,05$ ). При проведенні кореляційного аналізу виявлений слабкий зворотній зв'язок між рівнями гемоглобіну та еритроцитів і вмістом еритропоєтину ( $r_{xy} = -0,3$ ), що може свідчити про збереженість механізмів фізіологічної регуляції еритропоезу на I стадії ХЗН ( $p < 0,05$ ). Також про наявність фізіологічної регуляції гемопоєзу при ХГН на I стадії ХЗН свідчить прямий зв'язок між показниками гемоглобіну та сироваткового заліза ( $r_{xy} = +0,3$ ).

Аналізуючи отримані результати, виявлено знижений рівень еритропоєтину як у дітей із наявністю анемії (на 48,00 %), так і у дітей, хворих на ХГН без анемії (на 20,00 %). Тобто зниження еритропоєтину передувало розвитку анемії. Також вже на ранніх стадіях ХЗН зареєстрований відносний дефіцит еритропоєтину, тобто відсутність підвищення його концентрації при зниженому рівні гемоглобіну.

При вивченні показників ферокінетики у дітей, хворих на ХГН, виявлено відхилення вмісту сироваткового заліза від референтних значень у  $34,38 \pm 3,82$  % хворих, проте не у всіх дітей із дефіцитом заліза спостерігалась анемія (табл. 1). Також слід відмітити, що у  $33,93 \pm 9,62$  % дітей із анемією діагностовано дефіцит заліза у сироватці крові. У дітей при наявності ХГН з анемією та дефіцитом заліза спостерігалися достовірно нижчі рівні феритину, КНТ, еритропоєтину та підвищений рівень ЗЗЗС ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від анемії та дефіциту заліза

Показник	Залізо, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	Феритин нг/мл	Еритропоєтин, мМО/мл	Трансферин мг/дл	КНТ, %
Всі обстежені діти, n=64	18,49± 0,62	61,70± 0,87*	40,90± 3,13	7,54± 0,31*	277,10± 4,18*	34,13± 1,24*
Хворі на ХГН, з анемією, n=24	19,90± 2,04	65,30± 1,81*	28,60± 4,69*	6,2± 0,4**	294,90± 9,46*	30,90± 3,16
- без дефіциту заліза, n=16	24,90± 2,14*	62,70± 1,48*	32,90± 6,94	5,50± 0,43**	288,70± 12,23*	39,50± 2,95*
- з дефіцитом заліза, n=8	9,90± 1,16*	70,40± 4,54*	19,69± 2,83*	7,40± 0,77*	307,20± 16,88*	13,85± 1,02*
Хворі на ХГН, без анемії, n=40	21,60± 1,85	59,5± 1,8	48,30± 7,05	9,74± 0,98	266,40± 8,37	36,03± 2,41
- без дефіциту заліза, n=26	27,70± 1,89*	63,80± 1,72	46,8± 10,1	10,10± 0,94	278,0± 9,6*	43,0± 2,6
- з дефіцитом заліза, n=14	10,4± 1,2*	51,5± 3,1	51,2± 7,9	8,90± 2,57	245,00± 15,29	23,00± 2,59*
Здорові діти, n=40	15,30± 0,63	53,5± 0,9	41,50± 3,84	11,90± 0,98	256,10± 4,57	28,60± 1,33

Примітка: \* -  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;

\*\* -  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників дітей без дефіциту заліза та з анемією

Гіпоферемія спостерігалася також у дітей без анемії ( $35,00 \pm 7,54$  %), у яких виявлено зниження КНТ та еритропоєтину. Аналізуючи показники у дітей без анемії, ми переконалися, що зниження сироваткового заліза та КНТ вказує на латентний дефіцит даного мікроелементу в організмі дітей та підтверджує необхідність дослідження показників ферокінетики у всіх дітей, хворих на ХГН, навіть на I стадії ХЗН з метою ранньої корекції змін.

В ході дослідження було вивчено показники обміну заліза та ендogenous еритропоєтину у дітей, хворих на ХГН, в залежності від перебігу захворювання. Вміст сироваткового еритропоєтину ( $4,87 \pm 0,33$  мМО/л) у дітей із торпідним перебігом ХГН у 2,4 рази був достовірно нижчим у порівнянні із здоровими дітьми ( $11,9 \pm 0,98$  мМО/л,  $p < 0,05$ ) та у 2 рази у дітей у порівнянні із обстеженими із клініко-лабораторною ремісією ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). При порівнянні показників обміну залізу у дітей із клініко-лабораторною ремісією та із здоровими дітьми не спостерігали достовірної різниці у значеннях заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину, КНТ.

Таблиця 2

Показники ферокінетики, вміст ІЛ-1 $\beta$  та ендogenous еритропоєтину в сироватці крові у дітей, хворих на ХГН, в залежності від перебігу захворювання

Показники	Сироватко ве залізо, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/ л	Феритин нг/мл	Еритропо етин мМО/мл	Трансфери н, мг/дл	КНТ, %	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл
Торпідний перебіг, n=29	$19,90 \pm 1,55$	$61,56 \pm 1,77$	$41,04 \pm 8,55$	$4,87 \pm 0,33^{**}$	$280,86 \pm 9,28$	$36,37 \pm 3,17$	$13,51 \pm 0,39^{**}$
Клініко- лабораторна ремісія, n=35	$17,31 \pm 1,18$	$61,79 \pm 2,02$	$40,82 \pm 5,53$	$9,78 \pm 0,65^*$	$274,03 \pm 9,18$	$32,28 \pm 2,33$	$7,46 \pm 0,57$
Здорові діти, n=40	$15,3 \pm 0,63$	$62,50 \pm 0,9$	$41,5 \pm 3,84$	$11,9 \pm 0,98$	$256,1 \pm 4,57$	$28,6 \pm 1,33$	$3,16 \pm 0,24$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей;

\*\* -  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників дітей із різним перебігом захворювання

Аналіз вмісту ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові обстежених дітей показав його достовірне підвищення як у хворих із гематуричною формою (у 3,2 рази), так і при нефротичній формі ХГН (у 3,3 рази) ( $p < 0,05$ ). При дослідженні показника ІЛ-1 $\beta$  в залежності від віку встановлено його достовірне зростання у всіх вікових групах у порівнянні із здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). При аналізі показників прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  у обстежених дітей в залежності від тривалості захворювання мало місце достовірне підвищення цитокіну (у 3 рази) як у дітей із тривалістю більше 5 років, так і у хворих із тривалістю менше 5 років ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про збереження активності запального процесу при тривалому перебігу ХГН.

ІЛ-1 $\beta$  був достовірно підвищений при торпідному перебігу ХГН (у 1,8 раза) у порівнянні із обстеженими із клініко-лабораторною ремісією та із здоровими дітьми (у 4,2 раза) ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Анемія реєструвалася при торпідному перебігу (15 дітей –  $32,61\pm6,91$  %), так і в період клініко-лабораторній ремісії (41 дитина –  $37,61\pm4,64$  %), вона є цитокін - індукованою (кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ІЛ-1 $\beta$   $r_{xy}=-0,35$ ) та може бути маркером активності захворювання у дітей, хворих на ХГН.

Аналізуючи вплив активності запального процесу на показники гемопоезу, відмічено вдвічі нижчий вміст еритропоєтину при наявності підвищеного вмісту рівня ІЛ-1 $\beta$   $>11$  пкг/мл у порівнянні із нормальним його вмістом ( $p<0,05$ ). При проведенні кореляційного аналізу між показниками ІЛ-1 $\beta$  та еритропоєтину виявлено сильний зворотній зв'язок ( $r_{xy}=-0,67$ ) ( $p<0,05$ ), що підтверджує вплив активності запального процесу на показники гемопоезу.

При дослідженні поліморфізму алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 $\beta$  (-511) та ІЛ-10 (-1082) в промоторних ділянках у 20 дітей із торпідним перебігом ХГН було виявлено переважання генотипу С/Т (16 дітей –  $80\pm8,94$  %) поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  (-511), тоді як генотип С/С був визначений лише у 4 обстежених ( $20\pm8,94$  %).

Згідно отриманих результатів у досліджуваних дітей із поліморфізмом SNP -1082 гену ІЛ-10 виявлено переважання генотипу G/A (10 дітей,  $50\pm11,18$  %). Генотипи G/G та A/A зустрічалися значно рідше - (8 дітей ( $40\pm10,95$  %) та 2 дітей ( $10\pm6,7$  %) відповідно).

При дослідженні розподілу алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 в залежності від форми захворювання встановлено, що у дітей із нефротичною формою зустрічався лише генотип С/Т ІЛ-1 $\beta$  ( $20\pm8,94$  %). Тоді як при гематуричній формі мали місце генотип С/С ІЛ-1 $\beta$  ( $20\pm8,94$  %) та генотип С/Т ( $60\pm10,95$  %). Проаналізувавши розподіл поліморфних варіантів генів ІЛ-10 в залежності від форм ХГН, ми встановили, що при нефротичній формі зустрічався лише генотип G/A ІЛ-10 ( $20\pm8,94$  %), а при гематуричній формі відмічено наявність усіх поліморфних варіантів гену ІЛ-10 (генотип A/A – у  $10\pm6,7$  %, G/A – у  $30\pm10,25$  % та G/G – у  $40\pm10,95$  % обстежених).

При визначенні рівня ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові дітей, хворих на ХГН, в залежності від наявності алельних варіантів гену ІЛ-1 $\beta$ , встановлено, що у пацієнтів із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  відмічалася в 2,3 раза вища продукція ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові у порівнянні із дітьми з генотипом С/С. При проведенні кореляційного аналізу виявлений прямий сильний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  (-511) ( $r_{xy}=+0,56$ ,  $p<0,05$ ), що може свідчити про підвищений рівень секреції даного цитокіну при наявності С/Т генотипу ІЛ-1 $\beta$ .

При дослідженні взаємозв'язку між алельним поліморфізмом генів цитокінів та перебігом захворювання встановлено, що у більшості хворих на ХГН із торпідним перебігом ( $80 \pm 8,94$  %) був виявлений С/Т генотип поліморфної ділянки гена ІЛ-1 $\beta$ . Отримані дані дозволяють зробити припущення про важливість визначення поліморфізму генів цитокінів з метою можливого прогнозування ХГН у дітей.

При визначенні рівня креатиніну, сечовини та ШКФ залежно від алельного поліморфізму генів інтерлейкінів встановлено, що при наявності поліморфного варіанту гену ІЛ-10 G/A та G/G спостерігається достовірно вищий рівень сечовини у сироватці крові (у 1,8 та 1,6 раза відповідно). Рівень креатиніну при різних варіантах поліморфізму гена ІЛ-10 не мав достовірної різниці, у порівнянні із групою здорових дітей. При дослідженні показників у разі поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$  встановлено, що вміст сечовини був достовірно вищим при наявності генотипу С/Т у порівнянні із здоровими дітьми. Рівень ШКФ знаходився в межах референтних значень.

При дослідженні стану гемопоезу у хворих дітей на І стадії ХЗН залежно від алельного поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 встановлено, що достовірне зниження рівня гемоглобіну спостерігається при наявності генотипу С/С ІЛ-1 $\beta$  та генотипу А/А ІЛ-10 (табл. 3). При наявності генотипу А/А ІЛ-10 спостерігалось не лише зниження гемоглобіну, а й рівня еритропоєтину втричі в порівнянні із здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). При цьому достовірне зменшення вмісту еритропоєтину у сироватці крові хворих було виявлено і у випадку генотипу С/Т ІЛ-1 $\beta$  без ознак анемії (у 1,5 раза) ( $p < 0,05$ ). Також слід зазначити, що рівень еритропоєтину достовірно відрізнявся у дітей, хворих на ХГН, із С/С та С/Т генотипами ІЛ-1 $\beta$  (в 1,6 раз) ( $p < 0,05$ ). Аналіз кореляційного взаємозв'язку показав середньої сили зворотній зв'язок між вмістом еритропоєтину та генотипом С/Т гену ІЛ-1 $\beta$  ( $r_{xy} = -0,47$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

Показники гемопоезу у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, в залежності від поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10

Показники	Нв, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Еритропоєтин, мМО/мл	Сироваткове залізо, мкмоль/л
Генотип С/С, n=4	$112,14 \pm 1,45^*$	$4,21 \pm 0,41$	$12,4 \pm 1,27$	$17,5 \pm 1,53$
Генотип С/Т, n=16	$121,52 \pm 1,54$	$3,8 \pm 0,5$	$7,66 \pm 1,04^*$	$10,89 \pm 1,29^*$
Генотип А/А, n=2	$110,12 \pm 1,32^*$	$3,65 \pm 0,3$	$3,85 \pm 0,25^*$	$10,01 \pm 1,43^*$
Генотип G/A, n=10	$119,61 \pm 1,69$	$4,5 \pm 0,4$	$9,42 \pm 1,46$	$11,26 \pm 1,86^*$
Генотип G/G, n=8	$122,13 \pm 2,56$	$4,7 \pm 0,6$	$8,78 \pm 1,24$	$13,95 \pm 1,79$
Здорові діти, n=40	$130 \pm 8,8$	$6,77 \pm 0,89$	$11,9 \pm 0,98$	$15,31 \pm 0,63$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей

При дослідженні рівня сироваткового заліза у обстежених дітей, хворих на ХГН, в залежності від поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 виявлено достовірне його зниження при генотипі С/Т ІЛ-1 $\beta$  (у 1,4 раза) та при генотипах А/А та G/A гену ІЛ-10 (у 1,5 раза) ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що у дітей із поліморфною ділянкою гена С/Т ІЛ-1 $\beta$  спостерігалися порушення гемопоезу, пов'язані із достовірним зниженням еритропоєтину та сироваткового заліза, але без ознак явної анемії ( $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу виявлений зворотній середньої сили зв'язок між показниками сироваткового заліза та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  (-511) ( $r_{xy} = -0,5$ ) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про зниження рівня сироваткового заліза при наявності С/Т генотипу гену ІЛ-1 $\beta$  (-511).

За допомогою математичного багатфакторного експерименту методом Бокса-Уілсона розроблені статистичні моделі щодо ймовірнісного передбачення особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей із порушенням гемопоезу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоєтину, наявності підвищеного рівня ІЛ-1 $\beta$ , а також із наявністю генотипу С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  (-511).

$$ТП = f(Hb, Er, ЕПО, SNP_{C/T IL\ 1\beta}, IL_{1\beta})$$

де  $Hb$  – гемоглобін, г/л;

$Er$  – еритроцити,  $\times 10^{12}$ /л;

$ЕПО$  – еритропоєтин, мМО/мл;

$SNP_{C/T IL\ 1\beta}$  – поліморфні варіанти гена інтерлейкіну 1 $\beta$ ;

$IL_{1\beta}$  – інтерлейкін, пкг/мл.

З метою індивідуального прогнозування торпідного перебігу ХГН з урахуванням несприятливих прогностичних факторів та порушення гемопоезу розроблено комплексну математичну модель, яку реалізовано у вигляді формули:

$$\begin{aligned} ТП = & 0,05434Hb - 0,7541Er - 0,1258ЕПО - 0,262SNP_{C/T IL\ 1\beta} - 0,03712IL_{1\beta} - \\ & - 3,332 \cdot 10^{-6} Hb \cdot Er - 7,307 \cdot 10^{-5} Hb \cdot IL_{1\beta} + 9,419 \cdot 10^{-5} Er \cdot ЕПО - 2,237 \cdot 10^{-4} Hb^2 + \\ & + 0,0941Er^2 + 0,004157ЕПО^2 + 0,2146SNP_{C/T IL\ 1\beta}^2 + 0,002487IL_{1\beta}^2 - 0,584 \end{aligned}$$

Інтерпретація результату, отриманого за допомогою регресійної моделі здійснюється таким чином. Якщо значення, отримане за допомогою рівняння знаходиться в межах інтервалів [0...0,4614) або (0,5...0,5385], то торпідний перебіг буде відсутній, а якщо – в межах інтервалів [0,4614...0,5) або (0,5385...1], то торпідний перебіг буде зберігатися. Виявлено, що в більшій мірі



на наявність торпідного перебігу ХГН впливають показники зниженого еритропоєтину та наявність С/Т поліморфного варіанту гена інтерлейкіну 1 $\beta$ .

Для прогнозування формування торпідного перебігу ХГН у дітей визначені такі предиктори як: зниження гемоглобіну, еритропоєтину, підвищений рівень ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові та генотип С/Т поліморфної ділянки гена ІЛ-1 $\beta$  (-511).

## ВИСНОВКИ

1. Порушення гемопоезу у вигляді анемії легкого ступеня спостерігається у 36,13 $\pm$ 3,86 % дітей, хворих на ХГН, на І стадії ХЗН. Частота анемії не залежить від форми захворювання та зустрічається у 39,13 $\pm$ 5,09 % пацієнтів із гематуричною, у 31,25 $\pm$  6,69 % - із нефротичною формою і у 33,33 $\pm$ 12,17 % хворих із ізольованим сечовим синдромом. Анемія реєструється при торпідному перебігу (32,61 $\pm$ 6,91 %) та в період клініко-лабораторної ремісії (37,61 $\pm$ 4,64 %).
2. Зниження вмісту ендogenous еритропоєтину в сироватці крові спостерігається у дітей з торпідним перебігом ХГН (в 2,4 раза), не залежить від форми захворювання, а пов'язане лише з наявністю або відсутністю анемії. У 34,38 % обстежених має місце дефіцит заліза, а у 33,93 $\pm$ 9,62 % пацієнтів анемія супроводжується дефіцитом сироваткового заліза із зниженням вмісту феритину, КНТ та підвищеним рівнем ЗЗЗС.
3. Збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  сироватки крові відмічається у дітей, хворих на ХГН, із торпідним перебігом захворювання. Існує негативний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та підвищеним вмістом прозапального ІЛ-1 $\beta$  ( $r_{xy}$ =-0,35). При наявності підвищеного рівня ІЛ-1 $\beta$  має місце вдвічі нижчий вміст ендogenous еритропоєтину. Враховуючи наявність взаємозв'язку порушень гемопоезу та вмісту ІЛ-1 $\beta$ , анемія при ХГН у дітей є цитокін-індукованою та виступає маркером активності захворювання.
4. У дітей із торпідним перебігом ХГН виявляються наступні комбінації алельних варіантів генів цитокінів - генотип С/Т поліморфізму гену ІЛ-1 $\beta$  (-511) (80%) та генотип А/А SNP-1082 гена ІЛ-10 (10 %), котрі асоціюються із зниженням рівня ендogenous еритропоєтину, гемоглобіну та сироваткового заліза. Це дозволяє розглядати дані генотипи як прогностично несприятливі.
5. Прогнозування стійкості торпідного перебігу ХГН базується на наявності особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей та порушень гемопоезу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоєтину ( $R$ =0,9599), наявності підвищеного рівня ІЛ-1 $\beta$ , а також генотипу С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  (-511) ( $R$ =0,9525).

## **СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ У ДІТЕЙ**

**Зубаренко О.В., Кравченко Т.Ю.**

*Одеський національний медичний університет*

В останні десятиріччя патологія органів травлення домінує у структурі загальної захворюваності дітей і має неухильну тенденцію до зростання. У широкому спектрі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей перше місце посідають ушкодження верхніх відділів травного каналу, серед яких протягом останніх років спостерігається збільшення поширеності гастроєзофагеальної рефлексної хвороби (ГЕРХ). За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить від 7 до 60%, а у дітей коливається, за даними різних авторів, від 2-4% до 8,7-49% і показник щороку зростає, що дало підставу провідним гастроентерологам на VI об'єднаному європейському гастроентерологічному тижні в Бірмінгемі (1996 р.) проголосити лозунг: «XX вік – вік виразкової хвороби, XXI вік – вік ГЕРХ». Проте дійсна розповсюдженість ГЕРХ недостатньо вивчена, що обумовлено різноманітністю клініко-морфологічних варіантів захворювання, відмінними трактуваннями та визначеннями ГЕРХ, відсутністю чіткого визначення деяких симптомів даної хвороби, недостатньою поінформованістю лікарів щодо можливості атипового перебігу хвороби, а також недооцінкою практичними лікарями та самими пацієнтами клінічних проявів цього захворювання, самостійним лікуванням навіть при виражених симптомах захворювання. Складність визначення справжніх показників захворюваності ГЕРХ у дітей пов'язана також з відсутністю виражених клінічних скарг у дитячому віку, що утрудняє своєчасне встановлення діагнозу. Вірогідних даних про розповсюдженість ГЕРХ у дітей в Україні немає.

Слід відзначити, що згадування про симптомокомплекс, який характерний для ГЕРХ, є ще в наукових працях Авіценни. В 1879 р. Н. Quincke вперше описав на трьох посмертних випадках ерозивно-виразкові ушкодження у нижніх відділах стравоходу як «виразки стравоходу, що спричинені перетравлюванням» та указував на їхній зв'язок з перетравлювальною дією шлункового соку. У 1906 р. W. Tileston підтвердив спостереження Н. Quincke та визначив «пептичну виразку стравоходу» як самостійне захворювання.

Термін «ГЕРХ» вперше запропоновано М. Rossetti в 1966 р., а у жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі в м. Генваль (Бельгія) ГЕРХ набула визнання як самостійна нозологічна одиниця. Тоді були ухвалені перші рекомендації щодо діагностики та лікування цього захворювання, засновані на

принципах доказової медицини. Згідно з визначенням, ухваленим на Генвальському форумі, ГЕРХ наявна в усіх хворих, яким загрожує ризик фізичних ускладнень у зв'язку з гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР), а також у тих, у кого спостерігається клінічно значуще погіршення самопочуття (якості життя) внаслідок симптомів, пов'язаних з рефлюксом, після відповідного підтвердження доброякісної природи цих симптомів. Під фізичними ускладненнями розуміють як ушкодження безпосередньо стравоходу (рефлюкс-езофагіт, виразка, стриктура стравоходу, стравохід Барретта), так і позастравохідні прояви захворювання (астма, ларингіт тощо). Найбільш частим симптомом ГЕРХ визнана печія, при цьому такий важливий симптом, як регургітація, у документі навіть не згадується, що слід вважати його істотним недоліком.

На міжнародному конгресі гастроентерологів (Монреаль, 2005) було запропоноване таке визначення захворювання: ГЕРХ – це стан, що розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунка спричиняє появу різноманітних симптомів, які турбують пацієнтів і/або спричиняють ускладнення.

Згідно з ВООЗ, ГЕРХ – це хронічне рецидивне захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони та характеризується спонтанним і/або регулярним закиданням у стравохід шлункового чи дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу.

В 1999 р. ГЕРХ офіційно увійшла до Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду (рубрика K21) і підрозділяється на ГЕРХ з езофагітом (K21.0) та ГЕРХ без езофагіту (K21.1).

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба є однією із важливих проблем сучасної гастроентерології, що пов'язано зі зростанням кількості хворих з цією патологією, наявністю як типових симптомів, які значно погіршують якість життя хворих, так і нетипових симптомів, що утрудняє діагностику ГЕРХ, призводить до гіпердіагностики деяких захворювань та погіршує їх перебіг, з можливістю прогресування хвороби та розвитку серйозних ускладнень, з необхідністю тривалого медикаментозного лікування за недостатньої інформованості лікарів про ГЕРХ. Несвоєчасна діагностика та лікування даного захворювання можуть призводити до таких тяжких ускладнень, як пептична виразка стравоходу та її перфорація (найчастіше – у середостінні), гострі та хронічні кровотечі з виразкових уражень стравоходу, стенозування і стриктури стравоходу, формування стравоходу Барретта, який суттєво підвищує ризик виникнення аденокарциноми стравоходу.

В останні роки були досягнуті значні успіхи у вивченні патогенезу ГЕРХ, діагностиці її різноманітних форм, розробці диференційованої схеми лікування

загострень захворювання та подальший підтримувальній терапії. Разом з тим, як показує аналіз останніх робіт, при вивченні патофізіологічних та клінічних аспектів даного захворювання виявляється ціла низка невирішених і суперечливих питань. Зважаючи на спірний характер багатьох положень, один з найбільш авторитетних сучасних гастроентерологів G. Tytgat, не без відомої частки песимізму, назвав цей прогрес у вивченні ГЕРХ «неповним і маловиразним» (incomplete and tedious).

Сьогодні ГЕРХ одностайно розглядається як кислотнозалежне полісистемне захворювання, в розвитку якого провідними вважаються порушення моторної функції верхніх відділів травного тракту: незрілість стравохідного сфінктера (НСС), зменшення активності та подовження стравохідного кліренсу, уповільнення евакуації шлункового вмісту. У патогенезі ГЕРХ важливе значення мають зниження резистентності слизової оболонки стравоходу до ацидопептичного ураження, збільшення агресивності шлункового вмісту, дуоденально-гастральний рефлюкс, відносна та абсолютна недостатність кардії, підвищення внутрішньошлункового і внутрішньочеревного тиску, диспропорція збільшення тіла та стравоходу.

Безпосередньою причиною, яка призводить до виникнення ГЕРХ, є ГЕР, який може бути фізіологічним або патологічним, – мимовільне закидання шлункового/шлунково-кишкового вмісту у стравохід. Для запобігання закиданню шлункового/шлунково-кишкового вмісту у стравохід існує «антирефлюксний» бар'єр, що регулює так названі «закриваючі» і «відкриваючі» механізми. Перші перешкоджають рефлюксу, переважання других, навпаки, створює передумови до його виникнення. Дисбаланс між «закриваючими» і «відкриваючими» механізмами призводить до розвитку патологічного ГЕР. Серед численних причин неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей головною є порушення регулювання діяльності стравоходу з боку вегетативної нервової системи (ВНС).

При фізіологічному ГЕР, який може траплятися у здорових людей будь-якого віку, виникає нетривале (не більш ніж 20 с) закидання вмісту шлунка у стравохід за відсутності ураження слизової оболонки і клінічних проявів (наприклад, після переїдання та під час сну). У дітей, особливо раннього віку, фізіологічний ГЕР спостерігається частіше, ніж у дорослих. Це обумовлено фізіологічними особливостями сфінктерного і клапанного апарату кардії та механізмами нейрогуморальної регуляції. У дітей перших трьох місяців життя ГЕР часто супроводжується звичним зригуванням або блюванням. Крім недорозвиненості дистального відділу стравоходу, в основі рефлюксу у новонароджених лежать такі причини, як невеликий об'єм шлунка та його кулеподібна форма, уповільнене його випорожнення. В основному ГЕР у дітей

перших місяців життя не має клінічних наслідків та досить часто минає спонтанно, коли поступово встановлюється ефективний антирефлюксний бар'єр. Проте в основі первинної неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей раннього віку можуть лежати й порушення регуляції діяльності стравоходу з боку ВНС, обумовлені гіпоксією головного мозку плода або новонародженого.

Патологічний рефлюкс спостерігається в будь-яку годину доби, нерідко не залежить від прийому їжі, характеризується високою частотою (більше 50 епізодів на день), тривалим та стійким закиданням (не менше, ніж 4,2% часу запису за даними добового рН-моніторингу) кислого вмісту шлунка у стравохід, що супроводжується розвитком запальної реакції слизової оболонки стравоходу й вираженими клінічними проявами.

Безумовно, одним із провідних факторів, які спричиняють розвиток ГЕРХ, є неспроможність НСС, внаслідок якої ініціалізується хибне коло впливу кислотного вмісту шлунка на стравохід: виникають рефлюкс вмісту шлунка в стравохід і відповідно збільшення тривалості контакту слизової оболонки з кислотою, що призводить до подразнення рецепторів слизової оболонки стравоходу та виникненню езофагіту, що, в свою чергу, викликає зниження тиску у НСС, замикаючи хибне коло та знову підсилюючи рефлюкс. У нормі тонус НСС повинен зберігатися у межах 15-35 мм рт. ст. Ослаблення НСС може бути первинним або вторинним. Вторинна слабкість НСС найчастіше виникає на фоні запалення або інших органічних змін нижчерозташованих органів травлення (набряк цибулини дванадцятипалої кишки при виразковій хвороби або формування стенозу), різних системних захворювань (склеродермія). Внаслідок порушення проходження хімусу через цибулину у шлунку нагромаджується кислий вміст, виникає ГЕР і розвивається езофагіт. Аналогічні зміни можуть спостерігатися в дітей першого року життя при аномаліях розвитку травного каналу, які проявляються псевдообструкцією (пілороспазм, пілоростеноз, мембрана дванадцятипалої кишки, кільцювата підшлункова залоза), розвитком антиперистальтичної активності (грижа стравохідного отвору діафрагми). Зниження тонуусу НСС може виникати внаслідок застосування різних лікарських препаратів (антихолінергічні засоби, адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, опіати), тютюнопаління, вживання деяких харчових продуктів (шоколад, кава, жирні страви та спеції).

Як доведено останнім часом, у патогенезі ГЕРХ велике значення мають так звані спонтанні релаксації НСС, що виникають транзиторно протягом доби. В нормі кількість спонтанних розслаблень не повинно перевищувати 50 епізодів на добу (звичайно 20-30). При ГЕРХ кількість спонтанного розслаблення НСС виявляється значно підвищеною (до 200-400 протягом

добі). Вони пов'язані, зокрема, з холінергічним впливом і залежать від інгібуючого трансмітера NO, що розслабляє НСС. Причинами спонтанної релаксації можуть бути порушення перистальтики стравоходу, метеоризм, виразкова хвороба, дуоденостаз будь-якої етіології, грижа стравохідного отвору діафрагми, швидке приймання їжі, незакінчене ковтання, а також надмірне вживання жирного м'яса, борошняних виробів, смажених страв, тугоплавких жирів, гострих приправ, які сприяють тривалій затримці харчових мас у шлунку і підвищенню внутрішньочеревного тиску.

Згідно з даними деяких авторів, до факторів, які призводять до виникнення ГЕРХ, слід зарахувати ковзну грижу стравохідного отвору діафрагми. Розвиток ГЕРХ при даній патології пояснюється такими причинами: дистонією шлунка в грудну порожнину, в результаті чого зникає кут Гіса та порушується клапанний механізм кардії; нівелюванням замикальної дії ніжок діафрагми відносно кардії; вирівнюванням тиску в абдомінальному сегменті стравоходу та шлунку, що знижує тонус НСС. У результаті створюється так звана кислотна кишень (acid pocket), яка розміщується між НСС та ніжками діафрагми і може виконувати роль «пастки» (trap) для соляної кислоти. Вихід соляної кислоти із «кишені» при ковтанні призводить до збільшення її кількості у дистальному відділі стравоходу. Однак, згідно з іншими даними, прямого зв'язку між грижею стравохідного отвору діафрагми та розвитком рефлюкс-езофагіту немає. Встановлено, що лише у 20-30% дорослих із грижею виявляється картина ГЕРХ. Педіатрична статистика трохи відмінна від цих даних. Справжня грижа стравохідного отвору діафрагми не так часто трапляється у дитячому віці, як прийнято вважати.

Важливу роль у розвитку та прогресуванні ГЕРХ відіграє якісний склад рефлюксату, кількість у ньому соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот, трипсину, лізолецину та інших інгредієнтів. У новонароджених має перевагу лужний (жовчний) рефлюксат. Соляна кислота й активований пепсин як фактор агресії набувають значення у більш старшому віці і нерідко призводять до стенозування стравоходу. Встановлено, що запально-деструктивні зміни слизової оболонки стравоходу при лужному (жовчному) рефлюксі більш виражені, ніж при ізольованій кислотній агресії. Присутність обох рефлюксатів у порожнині стравоходу підвищує ризик виникнення циліндроклітинної метаплазми (стравоходу Барретта) та малігнізації у стравоході. Зокрема, жовчні кислоти підвищують активність циклооксигенази-2 в епітеліальних клітинах слизової оболонки стравоходу, підсилюючи тим самим проліфераційні процеси.

В 2009 році L.Yang і співавт. опублікували результати досліджень, у яких вони вивчали 34 біопсійні зразки з дистального відділу стравоходу, які

гістологічно класифікували як норму, езофагіт або стравохід Барретта. Дослідники установили, що мікробіоти, які були виділені з біоптатів, можна класифікувати на два типи: тип 1 – у якому виявлено домінування *Streptococcus*, котрі концентрувались у нормальних біоптатах, та тип 2 – у якому рівень *Streptococcus* був значно нижчим, але спостерігалось різке збільшення рівня грамнегативних анаеробів та мікроаерофілів (включаючи такі патогенні, як *Campylobacter*). Тип 2 асоціювався з наявністю езофагіту (ОШ 15,4) та стравоходу Барретта (ОШ 16,5). Автори припустили, що мікробіота типу 2 може бути механізмом, провокуючим рефлюкс внаслідок дії ліпополісахаридів, продукованих грамнегативними бактеріями, які здатні індукувати аномальну релаксацію НСС шляхом активації NO-синтезу.

У первинному порушенні антирефлюксних механізмів основну роль, як було вказано вище, відіграє ВНС. Підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС призводить до зростання секреції соляної кислоти та пепсину, а симпатичного відділу – до порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дванадцятипалої кишки та зниження тонуусу НСС. Вегетативна дисфункція найчастіше спричиняється гіпоксією головного мозку, що виникає внаслідок патології вагітності та пологів. Згідно з концепцією перехідних станів, ця патологія має не тільки найближчі, а й віддалені ефекти. Було доведено, що безпосередній гіпоксичний та ішемічний вплив на розвиток моторних порушень шлунково-кишкового тракту і хвороб верхніх відділів травного каналу проявляється під час усіх критичних періодів життя дитини.

Останніми роками дослідники продовжують дискутувати про можливий патогенетичний зв'язок між ГЕРХ і *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Часто доводиться зустрічатися з полярними точками зору на це питання: від категоричних стверджень щодо відсутності якого-небудь взаємозв'язку до визнання важливої ролі *H. pylori* у генезі ГЕРХ.

Незважаючи на те, що Маастрихтський консенсус-III поставив, здавалось би, крапку у цьому питанні, установив відсутність будь-якого зв'язку між наявністю ГЕРХ та інфекцією *H. pylori*, кількість прихильників думки про несприятливий ефект ерадикації *H. pylori*, яка спричиняє у подальшому розвиток ГЕРХ, не зменшилась, як, втім, і кількість прихильників позитивного впливу ерадикації *H. pylori* на перебіг ГЕРХ. Окремі автори вважають, що ерадикаційна терапія, яка проводиться при хелікобактерасоційованих хронічних запальних захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки призводить до зниження тонуусу НСС, що збільшує імовірність розвитку ГЕРХ. Існує також думка, що після ерадикаційної терапії перистальтична активність шлунка знижується зі збереженням відносно високого рівня продукції соляної кислоти. Тому однією з причин рефлюкс-езофагіту як у дорослих, так і у дітей

може бути закидання кислого вмісту, що нагромаджується в шлунку після ерадикації *H. pylori*. Однак проведена відомим гастроентерологом з Великої Британії R. Heading порівняльна оцінка результатів консервативного лікування великої кількості хворих на ГЕРХ залежно від їхнього «хеліобактерного статусу» показала, що частота досягнення клініко-ендоскопічної ремісії залежала не від наявності або відсутності *H. pylori*, а від вираженості змін слизової оболонки стравоходу. Отже, переконливих даних щодо визнання *H. pylori* протективним фактором відносно виникненні ГЕРХ усе-таки не отримано.

Клінічні прояви ГЕРХ вельми різноманітні та багаточисельні і підрозділяються на стравоходні та позастравоходні. На характер клінічних проявів ГЕРХ, безсумнівно, впливають зміни з боку інших органів травної системи, перш за все гастродуоденальна патологія, яка супроводжує ГЕРХ у чималій кількості випадків. У роботах останніх років відмічається висока частота асоціації ГЕРХ із функціональною патологією органів травного тракту, зокрема, із синдромом подразненого кишечника та функціональною диспепсією. Часте поєднання ГЕРХ з захворюваннями та функціональними розладами шлунково-кишкового тракту не є випадковим, а обумовлене спільністю їх патофізіологічних механізмів.

До стравохідних симптомів належать: печія, регургітація, відрижка, дисфагія, одиофагія (біль при проходженні їжі по стравоходу), яка виникає частіше при його ерозивно-виразкових ураженнях. Можуть спостерігатися й більш рідкісні симптоми: гикавка, блювання, відчуття клубка в горлі, відчуття підвищеної кількості рідини в роті, біль у щелепі, печіння язика та ін., – які не є специфічними для рефлюксної хвороби і можуть супроводжувати інші захворювання. Виникнення дуоденогастроезофагеального рефлюкса нерідко супроводжується появою почуття гіркоти в роті, жовтого нальоту на язик.

Печія, яка виникає внаслідок подразнювальної дії рефлюктату на слизову оболонку стравоходу, вважається одним із найголовніших симптомів ГЕРХ і, як правило, з'являється у разі зниження рН до 4,0 і нижче. Особливо характерною є печія, що виникає після вживання їжі, вночі та після фізичного навантаження. Виникнення печії може бути спровоковане прийомом газових напоїв, певних продуктів харчування (жирних, гострих страв, кислих соків, чорного хліба), залежить від положення тіла (при нахилах та у горизонтальному положенні), застосування ліків, які зменшують тонус НСС. Деякі діти можуть розцінювати печію як прояв больового синдрому («синдром передньої грудної стінки»).

Регургітація (стравохідне блювання) – раптове викидання повним ротом великої кількості незміненої їжі – відбувається без попередньої нудоти під час їжі (іноді вночі), з'являється внаслідок ретроградного надходження шлункового



вмісту в стравохід і ротову порожнину. Рідкісною, але дуже характерною ознакою ГЕРХ, є регургітація внаслідок гіперсалівації, відома як «симптом мокрої подушки».

Діти з ГЕРХ також скаржаться на відрижку – мимовільне викидання в ротову порожнину невеликої кількості їжі та повітря чи тільки повітря. Таке відригування є менш специфічним симптомом ГЕРХ, тому що свідчить, у першу чергу, про підвищення внутрішньошлункового тиску та в меншій мірі залежить від наявності й вираженості ГЕР.

Говорячи про печію, регургітацію, відрижку, необхідно звернути увагу на відсутність єдиного визначення цих термінів. Також слід відзначити, що не існує однозначного погляду на регулярність і частоту печії як симптому ГЕРХ. Так, згідно з рекомендаціями Генвальського конгресу, діагностувати рефлюксну хворобу можна у тих випадках, коли печія виникає двічі або більше разів на тиждень. На Монреальському конгресі гастроентерологів міжнародна група експертів, до якої увійшли 44 спеціалісти з 18 країн світу, ухвалила рішення вважати печію симптомом ГЕРХ, навіть якщо вона з'являється один раз на тиждень.

Більш ніж 60% дітей скаржаться на ниючий біль у надчеревній ділянці та за грудиною, що виникає відразу після приймання їжі та посилюється при нахилах тулуба та дещо зменшується через 1,5-2 год.

В останні роки увага дослідників звертається на позастравохідні (атипові) прояви ГЕРХ, тому що подібна клінічна картина симулює різні захворювання. До атипових проявів ГЕРХ належать: бронхолегеневі, отоларингологічні, кардіальні та стоматологічні симптоми. У дитячому віці найчастіше трапляються позастравохідні симптоми з боку бронхолегеневої системи та ЛОР-органів. Даний взаємозв'язок пояснюється спільністю анатомічних зв'язків систем дихання та травлення, єдністю ембріологічного походження. Одним з механізмів виникнення подібної симптоматики є прямий контакт слизової оболонки верхніх та нижніх дихальних шляхів із шлунковим або шлунково-кишковим вмістом внаслідок закидання його вище верхнього стравохідного сфінктеру, тобто екстраезофагеального/фаринголарингеального рефлюксу (ЕЕР/ФЛР). Так, 65 % дітей з бронхіальною астмою (БА), 88 % дітей з муковісцидозом та 50 % дітей з рецидивним бронхітом має ЕЕР/ФЛР різного ступеня вираженості. Зустрічальність ЕЕР/ФЛР у дітей при ЛОР-патології сьогодні достеменно невідома: розкид частоти цього рефлюксу, за даними зарубіжних дослідників, становить від 27 до 100 %. Це пов'язано, швидше за все, з відсутністю єдиних діагностичних критеріїв ЕЕР/ФЛР на відміну від установлених за допомогою добової рН-метрії нормативів щодо ГЕР. Крім того, деякі автори розглядають ЕЕР/ФЛР як окрему нозологію, яка за механізмом

розвитку, клінічними проявами, методами діагностики та лікування відрізняється від ГЕРХ.

Згідно з сучасними уявленнями, патогенез респіраторних порушень, у тому числі й розвиток нападу БА, який виникає на тлі ГЕРХ, пов'язаний з двома механізмами: а) прямим, з розвитком механічної оклюзії просвіту трахеобронхіального дерева аспіраційним матеріалом; б) непрямим (невральним або механічним) внаслідок стимуляції вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу з розвитком дискринії, набряку та бронхоспазму.

Слід звернути увагу на те, що при поєднанні з ГЕРХ захворювання бронхолегеневої системи та ЛОР-органів можуть перебігати без високої температури, набувають тривального рецидивного перебігу, який не піддається стандартній терапії.

Досить часто ГЕРХ відмічається у дітей з БА. Накопичено достатньо фактичного матеріалу, який свідчить про те, що ГЕРХ може бути не тільки тригером у патогенезі певної кількості випадків БА, але й обтяжувати клінічний перебіг БА, яка виникає під впливом інших ендогенних та екзогенних факторів. У зв'язку з цим, у медичній літературі навіть з'явився термін «рефлюксіндукована БА», яким визначають БА, в етіопатогенезі котрої ГЕРХ має основне значення. Патогенетичний зв'язок між ГЕРХ і БА є досить складним і неоднозначним. З одного боку, ГЕРХ, безумовно, сприяє розвитку БА за рахунок бронхоспазму, що спричиняється рефлексними вагусними механізмами, а також гіперактивністю бронхів, яка виникає у відповідь на вплив соляної кислоти, мікро- і макроаспірації. З другого боку, власне БА може схилити до розвитку ГЕРХ внаслідок збільшення градієнта тиску між черевною та грудною порожнинами, наявності гриж стравохідного отвору діафрагми у хворих на БА, широкого застосування бронходилататорів, що знижують тонус НСС. При вивченні клінічної картини БА у дітей, яка поєднувалась з ГЕРХ, встановлено, що перші ознаки БА реєструвались через 6-12 міс. від початку клінічних проявів ГЕРХ, а імовірність загострення БА на фоні рецидиву ГЕРХ була найбільш високою у найближчі два тижні. Поєднаний перебіг БА та ГЕРХ у дітей супроводжується посиленням тяжкості клінічних проявів захворювання з вірогідним почастищенням загострень в 1,6 разу і збільшенням середніх термінів перебування в умовах стаціонару в 1,3 разу порівняно з ізольованим перебігом БА. Клінічна та фармакоекономічна ефективність комплексної терапії при такому поєднаному перебігу значно підвищується, якщо лікування спрямоване одночасно на купірування проявів бронхіальної обструкції та на зменшення симптомів ГЕРХ. При призначенні індивідуальної антирефлюксної терапії зменшуються частота, тяжкість і тривалість нападів бронхіальної

обструкції, збільшується період ремісії захворювання. Профілактичні та лікувальні антирефлюксні програми у дітей з поєднаним перебігом БА та ГЕРХ повинні проводитися протягом найближчих двох тижнів після рецидиву ГЕРХ для запобігання загострення БА.

Другий (не менш значний) позастравохідний прояв ГЕРХ – рефлюксіндуковане ураження ЛОР-органів. При цьому патологічні зміни можуть спостерігатися у носовій порожнині, гортані, глотці, що клінічно проявляється синуситом, ларингітом, фарингітом, ринітом, середнім отитом, мінущою чи постійною дисфонією, зривом голосу, надлишковим утворенням слизу у гортані, глотковою парестезією, відчуттям печіння у глотці, персистуючим непродуктивним кашлем, відчуттям клубка у горлі. Характерною особливістю рефлюксіндукованого ларингіту є локалізація запального процесу на задній стінці гортані. Встановлено, що зростання патологічних змін з боку ЛОР-органів досить часто відмічається до типових клінічних проявів ГЕРХ, під час маніфестації ГЕРХ частота захворювання ЛОР-органів максимальна, а в наступний за маніфестацією ГЕРХ період вона вірогідно вища, ніж до хвороби.

А.М. Шабалов при обстеженні дітей з ГЕРХ у 90,9% випадків виявив захворювання ЛОР-органів, у 92,3% – різні патологічні зміни у порожнині рота, у 84,8% обстежених – їх поєднання. У всіх дітей спостерігалися дисбіотичні зміни в порожнині рота, при цьому встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками мікробіоценозу порожнини рота і ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту, вираженістю карієсу і тяжкістю супровідної ЛОР-патології.

Хронічний кашель є ще одним значущим проявом ГЕРХ з боку органів дихання. Даний симптом нерідко буває причиною гіпердіагностики інших захворювань. Тому усі діти з хронічним кашлем, особливо неясної етіології, повинні бути ретельно обстежені для виключення таких його можливих причин, як хронічний синусит із ретроназальним затіканням слизу на задню стінку глотки, БА, патологічних змін у гортані.

До ротоглоткових симптомів ГЕРХ належать карієс, періодонтит, ерозії емалі зубів, гінгівіт, стоматит, запалення носоглотки, под'язикового мигдалика. Доведено, що вираженість змін у ротовій порожнині у хворих на ГЕРХ залежить від ступеня ацидифікації слинної рідини. На тлі постійних ГЕР відбувається зниження рН слини нижче 7,0. При цьому слина починає чинити ушкоджувальний вплив на слизову оболонку порожнини рота і набуває виражених демінералізуючих властивостей відносно твердих тканин зубів.

Для дітей з рефлюксною хворобою характерні болі в ділянці серця, порушення ритму та провідності серця, зміна показників варіабельності серцевого ритму, взаємозв'язок між епізодами ГЕР та порушенням серцевого

ритму. Кардіологічні симптоми з'являються внаслідок езофагокардіального рефлюксу, спровокованого потраплянням кислоти в стравохід.

Здебільшого позастравоходні симптоми комбінуються зі стравохідними. Проте трапляються випадки, коли при ГЕРХ наявні лише позастравоходні симптоми, які можуть маскувати основний перебіг ГЕРХ і призводять до хибної діагностики та недостатньо ефективного лікування. В інтерпретації клінічної симптоматики при ГЕРХ важливою є не лише наявність клінічних симптомів, а насамперед фактори, що впливають на клінічну симптоматику. Необхідно зазначити, що нерідко вираженість клінічних проявів не корелює із тяжкістю процесу за даними ендоскопії: спостерігається наявність великої кількості значних проявів за відсутності запально-ерозивних змін стравоходу і, навпаки, ерозії стравоходу можуть не супроводжуватися клінічними ознаками ГЕРХ.

Встановлення діагнозу ГЕРХ ґрунтується на сукупності діагностичних критеріїв: клінічних, рН-моніторингу, ендоскопічних, гістологічних, рентгенологічних, манометричних та ін. Слід відмітити, що в останній час має місце тенденція до зростання інвазивних методів обстеження дітей, які небезпечні для дитячого організму, що визиває велику занепокоєність. Діагностика ГЕРХ повинна базуватися, в першу чергу, на виявленні та грамотній оцінці скарг хворого та клінічних симптомів, в той час, як інструментальні методи дослідження є додатковими або уточнювальними діагнозом. Однак, у випадках, коли відсутні будь які клінічні прояви ГЕРХ, діагноз встановлюється на підставі проведених спеціальних методів дослідження, виконаних з приводу іншої патології органів травлення.

Виявить ГЕРХ дозволяє внутрішньостравохідна рН-метрія, яка полягає у введенні в дистальні відділи стравоходу рН-зонда та фіксації його там на тривалий час (наїефективніше – не менше ніж на 24 години). Добове моніторування внутрішньостравохідного рН має високу чутливість в діагностиці ГЕРХ, забезпечує її ранню діагностику задовго до виникнення клінічних проявів езофагіту, і, крім того, допомагає в індивідуальному виборі лікувальних препаратів. Використовуючи цей метод дослідження можливо не тільки зафіксувати ацидіфікацію стравоходу, але й оцінити його тривалість. Оцінюється показник кислої експозиції – час контакту стравоходу з кислим ( $\text{pH} < 4$ ) шлунковим вмістом. Стравохідний рефлюкс розцінюється як патологічний, якщо в положеннях стоячи та лежачи кислотна експозиція перевищує нормативні показники більш, ніж на 95%. Рефлюкс тривалістю менше 5 хвилин не вважається патологічним. Внутрішньостравохідна рН-метрія у дитячому віці показана при необхідності виявлення зв'язку між різними симптомами (наприклад, апное і ГЕРХ), повторних пневмоніях у дітей,

підвищеної реактивності дихальних шляхів. Проведення рН-моніторингу для підтвердження ГЕРХ не показано в наступних випадках: при неускладненій ГЕРХ, якщо результати теста не є необхідними в лікуванні або прогнозі, при наявності дисфагії, болю в епігастрії, коли є позитивні результати інших методів дослідження.

Ендоскопія стравоходу дозволяє підтвердити наявність рефлюкс-езофагіту і оцінити ступень його важкості. У разі потреби (розходження ендоскопічних і рентгенологічних даних в неясних випадках, підозріння на метapластичний процес в стравоході, папіломатоз стравоходу, підозріння на малігнізацію пухлини стравоходу) під час проведення ендоскопічного дослідження беруть біоптат слизової оболонки шлунка та стравоходу з подальшим гістологічним дослідженням, що дає змогу визначити ступінь прояв запального процесу, наявність вогнищ шлункової метapлазії. Залежно від розповсюдженості і важкості процесу відрізняють 4 ступені езофагіту за класифікацією G. Tytgat у модифікації В.Ф. Приворотського.

Рентгенологічне дослідження з барієм на сьогоднішній день не має самостійного значення в діагностиці ГЕРХ, воно лише дає змогу зафіксувати епізоди рефлюксу. В той же час контрастна рентгенографія є достатньо інформативним методом діагностики кили стравохідного отвору діафрагми, виявлення аномалій ШКТ, які порушують його моторику (ахалазія кардії, дивертикули, стриктури тощо).

З деяких обставин можуть бути корисні інші діагностичні методи:

- манометрія стравоходу, яка дозволяє найбільш точно оцінити функції НСС; цей метод дозволяє реєструвати тиск в різних відділах стравоходу, здатність його до релаксації під час ковтання, скоротливу функцію стравоходу, а також оцінювати характер перистальтичних хвиль. Тиск в зоні НСС у межах 15-30 мм рт.ст. відповідає нормальним значенням, зниження тиску в зоні НСС менше 10 мм рт.ст. свідчить про грубу патологію НСС, від 10 до 15 мм рт. ст. – про недостатність НСС, показання вище 30 мм рт. ст. свідчить наявності ахалазії стравоходу;

- сцинтиграфія стравоходу з радіоактивним технецієм проводиться для оцінки езофагеального кліренсу; затримка ізотопу в стравоході більше ніж на 10 хвилин свідчить про сповільнення езофагеального кліренсу. Висока його цінність для виявлення аспірації, асоційованої с ГЕР. Однак дане дослідження не може бути широко рекомендоване в практику у зв'язку з недостатньою стандартизацією методики і відсутністю вікових нормативів;

- біліметрія, яка основана на спектрофотометрії рефлюксата, допомагає виявити жовчні кислоти із шкрябка з язика, що підтверджує патологічний дуодено-гастроезофагеальний рефлюкс;

– імпедансометрія, яка основана на вимірюванні електричних параметрів внутрішньостравохідного середовища при закиданні в стравохід шлункового змісту; дослідження проводиться інтрагастральним імпедансним зондом і реогастрографом. У зв'язку з інвазивністю використання цього методу у дітей, також як і рН-метрії, обмежено.

При наявності позастравохідних проявів ГЕРХ необхідно здійснювати ретельну діагностику уражень інших систем задля виключення відповідних патологічних розладів.

Говорячи про методи діагностики ГЕРХ у дітей, хотілось би ще раз акцентувати увагу на тому, що грамотна оцінка клінічних симптомів може бути більш результативною, ніж інструментальні дослідження, діагностична цінністю яких, з урахуванням вимог доказової медицини, повинна бути обґрунтованою.

Основною метою терапії ГЕРХ є купірування симптомів захворювання, покращення самопочуття, лікування та відвернення ускладнень. Нині єдиним правильним варіантом лікування ГЕРХ признається тільки той, за допомогою якого досягається відсутність симптоматики ГЕРХ та ендоскопічних ознак активності запалення (повна ремісія) або припинення болю і диспепсичних розладів, зменшення ендоскопічних ознак активності процесу (неповна ремісія).

Консервативне лікування ГЕРХ засновано на трьох принципах: дієтотерапія, постуральна терапія (яка сприяє очищенню стравоходу та зменшенню ступеня рефлюксу) і медикаментозне лікування. Теоретично, виходячи з патогенезу захворювання, у якості основних напрямків лікування ГЕРХ, безумовно, є фармакотерапія. Проте важливу роль відіграє модифікація стилю життя та корекція харчування пацієнта, що дають змогу зробити медикаментозне лікування ефективнішим і, найголовніше, допомагають зменшити ризик рецидиву хвороби.

Першою необхідною умовою успішного лікування та вторинної профілактики ГЕРХ є, передусім, впорядкування способу життя та корекція харчування. Дітям, що страждають на ГЕРХ, забороняється піднімати важкі предмети, виконувати фізичні вправи, що пов'язані з нахилами, підняттям нижніх кінцівок. Необхідно контролювати масу тіла, стежити за щоденним регулярним випорожненням кишечника, виключити туге затягнення поясу. Спати необхідно з піднятим на 15 см та більш головним кінцем ліжка. Піднімати тільки голову дитини (за допомогою подушок) не слід, так як це призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску і може посилити рефлюкс. Дітям старшого віку при вираженому рефлюксі бажано приймати їжу стоячи. Харчування повинно бути 4-5 разів на день, невеликими порціями, у

чітко визначений час, не менш ніж за 3-4 години до відходу до сну; бажано не лягати після їжі протягом щонайменше 1,5 години. Останнє приймання їжі повинно включати продукти, що легко засвоюються (кисломолочні, овочі, каші, омлет). Корекція харчування розуміє також виключення переїдання, уникнення поспішного вживання їжі, відмова від “під’їдання” в ночі; обмеження продуктів, що підвищують внутрішньошлунковий тиск, стимулюють кислотоутворювальну функцію шлунка, подразнюють слизову оболонку стравоходу та шлунка, знижують тонус НСС. Необхідною умовою в лікуванні ГЕРХ є обмеження вживання рідини протягом дня та під час кожного приймання їжі. Слід запобігати вживанню під час їжі мінеральної води або соку, а також не пити рідину перед прийманням їжі та відразу після неї.

У немовлят харчування також слід проводити часті кормління маленькими порціями з використанням добавок до харчової суміші. Дієтична корекція полягає в додаванні до їжі антирефлюксних сумішей – згущених чи коагульованих сумішей, що містять казеїн, рисовий крохмаль, камедь (клеяковина річкового дерева), амілопектин та ін. Лікувальний ефект таких продуктів обумовлено згущенням шлункового вмісту, завдяки чому знижується моторна активність шлунку, що, в свою чергу, призводить до зниження частоти епізодів рефлюксу. Антирефліуксні суміші можуть використовуватися у повному об’ємі кормлень або частково замінити звичайну адаптовану суміш, що обумовлено інтенсивністю зригування й терапевтичним ефектом. Найбільш відомими з таких сумішей є «Нутрілон», «Семпер», «Фрисовом», «Нестаргель», «Єнфамил АР». Ці суміші рекомендовані Європейською спілкою дитячих гастроентерологів для лікування ГЕРХ у немовлят. Годування немовлят необхідно проводити в положенні сидячи під кутом 45-60<sup>0</sup>, що можна утворити за допомогою дитячих стільців.

Лікуючи супровідні захворювання, слід обмежити (при можливості виключити) прийом препаратів, які знижують тонус НСС, а також медикаментів, що сприяють запаленню слизової оболонки травневих органів.

Основою медикаментозної терапії ГЕРХ, виходячи з патогенезу захворювання, є застосування засобів, які спрямовані на підвищення антирефлюксної функції НСС, зменшення кількості епізодів ГЕР, захист слизової оболонки стравоходу від ушкоджувального впливу рефлюктату, регуляцію процесів кислотоутворення, лікування езофагіту, покращення стравохідного кліренса, і включає, як правило, три групи препаратів — прокінетики, антациди-альгірати й ангісекреторні засоби.

Найбільш ефективними препаратами з антирефлюксною дією, які нормалізують моторику антрального відділу шлунка, підвищують тонус НСС, поліпшують стравохідний кліренс та сприяють спорожненню шлунка, є

прокінетики. Серед прокінетиків сьогодні найбільшого поширення набули блокатори дофамінових рецепторів, особливо селективні, такі як домперидон (мотиліум, моторикум, мотилак, пасажикс та ін.). Домперидон не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, тому він не має відповідних побічних ефектів і добре переноситься хворими. Прокінетики показані при супровідному дуоденогастральному рефлюксі для усування потрапляння жовчі в стравохід, при грижі стравохідного отвору діафрагми, виявленій недостатності кардіальної розетки, позастравохідних проявах ГЕРХ, а також за наявності функціональної диспепсії. Препаратом вибору у педіатричній практиці є мотиліум, який сьогодні випускається у кількох формах (таблетки, що покриті оболонкою, лінгвальні таблетки та суспензія однорідного білого цвіту).

Антацидні препарати чинять нейтралізуючу або буферну дію на соляну кислоту, яка є в шлунку чи знаходиться в результаті ГЕР в стравоході, не впливаючи на її продукцію. Сучасні антациди характеризуються цитопротекторним ефектом, стимулюють синтез простагландинів і секрецію бікарбонатів, забезпечують інактивацію пепсину, адсорбцію жовчних кислот та лізолецитину, зниження внутрішньопорожнинного тиску в шлунку та дванадцятипалій кишці, поліпшують кліренс стравоходу.

У педіатричній практиці перевага надається антацидам III покоління (антациди-альгірати). Самостійного значення для загоєння дефектів і зменшення запалення в стравоході вони не мають. Проте вони з успіхом використовуються як симптоматичні засоби, оскільки швидко усувають клінічну симптоматику (печію, кислу відрижку тощо). У кислому середовищі шлунка альгірат протягом кількох хвилин створює невсмоктувальний альгіратний гелевий бар'єр. При взаємодії бікарбонату натрію, що входить до складу цих препаратів, з соляною кислотою виділяється вуглекислий газ, якій надає гелю плавучості і, таким чином, формує "альгіратний пліт" що плаває на поверхні вмісту шлунка як рухливий нейтрального наповнювача (рН приблизно дорівнює 7). При ГЕР "пліт", потрапляючи першим в стравохід, захищає слизову оболонку від агресивного впливу шлункового вмісту.

Застосовують антацидні препарати після прийому їжі (не раніше, ніж через 60-90 хв. з метою збільшення часової експозиції препарату в порожнині шлунку) та "за потребою". Загалом антациди не слід вживати протягом тривалого часу, оскільки сполуки алюмінію можуть спричинити гіпофосфатемію та остеопороз. Курс лікування антацидами залежить від ступеня ГЕР, запальних змін стравоходу і становить в середньому 10-21 день. На сьогодні застосовуються практично лише антациди, що не всмоктуються. Одним з найбільш ефективних невсмоктуючих антацидних препаратів



вважають маалокс, який містить збалансовану комбінацію гідроокиси магнію та гідроокиси алюмінію.

Наявні антисекреторні засоби за механізмом впливу на парієтальну клітину слизової оболонки шлунка підрозділяються на дві групи: блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів та блокатори  $H^+K^+$ -АТФ-ази.

Блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів, впливаючи на  $H_2$ -рецептори гістаміну, які містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, селективно гальмують секрецію соляної кислоти, зменшують об'єм шлункового соку, що супроводжується значним зниженням рівня пепсину. Проте їхня терапевтична ефективність забезпечується високим рівнем препарату в крові, що іноді потребує його багатократного прийому. Пригнічення шлункової секреції досягається впливом тільки на один тип рецепторів – гістамінові, при цьому може виникати гіперсекреція соляної кислоти за рахунок стимуляції інших рецепторів (гастрин, ацетилхолін). Крім того, швидка відміна блокаторів  $H_2$ -гістамінорецепторів може призводити до розвитку толерантності та «синдрому рикошету», що обмежує їх застосування у лікувальній практиці.

До препаратів, які найбільш успішно контролюють кислотоутворення у шлунку протягом доби незалежно від стимулу, що впливають на рецептори парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, відносяться інгібітори протонної помпи (ІПП) — блокатори  $H^+K^+$ -АТФ-ази. Ці блокатори вибірково нагромаджуються у кислому середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де переходять в активну форму та пригнічують роботу ферменту, що призводить до блокування кінцевого етапу вироблення соляної кислоти. ІПП контролюють рівень рН в нижній третині стравоходу, зменшують час контакту агресивного вмісту з його слизовою оболонкою. Препарати ІПП в останнє десятиліття посідають провідні позиції в лікуванні ГЕРХ. Численними дослідженнями доведена висока ефективність терапії ГЕРХ препаратами ІПП, особливо в лікуванні хворих з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу.

Однак препарати ІПП при довготривалому застосуванні можуть спричиняти побочні ефекти. Внаслідок пригнічення кислотопродукції під впливом ІПП відбувається зниження бар'єрних властивостей шлункового соку, що створює умови для розвитку умовно-патогенної флори, як у проксимальних, так и в більше дистальних відділах ШКТ. В умовах гіпо- й анацидності збільшується ризик розвитку запальних процесів і атрофії слизової оболонки шлунка (внаслідок міграції *H. pylori* з антрального відділу в ділянку тіла шлунка), виникнення кишкових інфекцій, у тому числі викликаной *Clostridium difficile*, і так званого псевдомембранозного коліту.

Деякими дослідженнями показано, що після комплексної терапії, яка включає ІПП, і/або монотерапії ІПП вірогідно збільшується кількість лужних

ГЕР та час залуженості стравоходу, що потребує проведення у подальшому курсу терапії антацидами з метою захисту слизової оболонки стравоходу від агресивного рефлюксату.

Через надмірний антисекреторний ефект препарати ІПП треба обережно застосовувати дітям віком до 12 років. У дітей віком старше 12 років препаратом вибору є паріет (рабепрозол), дія якого настає швидко та триває протягом доби. За даними О.Г. Шадріна, одним із найбільше безпечних та найбільше вивчених в педіатрії препаратів ІПП є пантопразол, який характеризується високою біодоступністю, що не змінюється при багаторазовому прийомі та забезпечує максимальну концентрацію препарату у крові після першої дози.

Використання лікарських засобів для лікування дітей із ГЕРХ залежить від стадії цього захворювання. Так, при ГЕРХ без езофагіта та ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом І ступеня тяжкості призначають: а) антациди та препарати альгінової кислоти, 4-5 раз на добу за одну годину після їди та перед сном, протягом 2–3 тиж.; б) прокінетики (домперидон та ін., за 15-20 хвилин до їди тричі на день, останній раз на ніч, 2 –3 тиж.). Нерідко доцільно повторити цей курс лікування через 1 місяць.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом ІІ ступеня тяжкості призначають блокатори  $H_2$ -гістамінорецепторів (2-го покоління – група ранітидину та 3-го покоління – група фамотидину) або ІПП (групи омепразолу, пантопрозолу та інші аналоги), переважно у дітей старше 12 років разом із прокінетиками протягом 3–4 тиж.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом ІІІ-ІV ступеня тяжкості на 3–4 тиж. призначають прокінетики, ІПП та цитопротектори (сметит, сукральфат, ліквіритон) за 30 хв до їди тричі на день і на ніч, протягом 4 тиж.

Тривалість медикаментозної терапії призначається індивідуально, проте при наявності позастравохідних клінічних проявів ГЕРХ антирефлюксі заходи повинні бути більш «агресивними» та довгочасними.

У комплексну терапію дітей з ГЕРХ слід включати вегетотропні препарати, що коригують вегетативний дисбаланс з урахуванням спрямованості вегетативних змін.

Після закінчення медикаментозної терапії ГЕРХ доцільно використовувати фізіотерапевтичні процедури, що усувають моторні порушення завдяки стимуляції непосмугованих м'язів стравоходу (СМТ-форез із прокінетиками) і вегетативний дисбаланс за рахунок покращання церебральної та спінальної гемодинаміки (ДМХ на комірцеву зону, електросон). У стадії ремісії використовують немедикаментозні методи лікування: фітотерапію, рефлексотерапію, гомеопатію, бальнеотерапію.

Таким чином, висока розповсюдженість ГЕРХ, різноманітність клінічних проявів, у тому числі велика кількість позастравохідних симптомів, що утрудняє діагностику та призводить до гіпердіагностики деяких захворювань і погіршує їх перебіг, можливість розвитку серйозних ускладнень, обумовлює медико-соціальний характер ГЕРХ, її актуальність та диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення патогенезу і клініки рефлюксної хвороби, що, безсумнівно, буде сприяти своєчасному виявленню захворювання на ранній стадії, призначенню диференційованої терапії з урахуванням патогенетичних механізмів і підвищенню ефективності лікування.

## ОСТРЫЙ ПОЛИОМИЕЛИТ У ДЕТЕЙ

Ильченко В.И., Прилуцкий К.Ю., Пикуль Е.В.

*Украинская медицинская стоматологическая академия*

Острый полиомиелит (Poliomyelitis anterior acuta, болезнь Гейне-Медина, острый детский полиомиелит, острый спинальный полиомиелит, детский спинальный паралич) представляет собой инфекционное заболевание, характеризующееся общетоксическими симптомами и весьма частым поражением нервной системы по типу вялых парезов и параличей, обусловленных поражением мотонейронов в сером веществе спинного мозга и ядрах двигательных черепных нервов ствола головного мозга.

История полиомиелита начинается со времени описания его Унтервудом в 1784 г. Однако, впервые, с большой точностью болезнь была описана Гейне в 1840 г. На значение и эпидемическое распространение ее впервые обратил внимание в своем докладе Медина на X интернациональном съезде в Берлине в 1890 г. До конца 19-го века самыми крупными очагами распространения полиомиелита были США и Скандинавские страны. Постепенно полиомиелит захватывал все новые государства и к 1954г. массовые вспышки заболеваемости регистрируются уже в 61 стране мира. Поскольку полиомиелит имел высокую летальность (27%), во многих случаях вызывал уродство и инвалидность, становится понятным, почему к середине 20-го века детский паралич становится международным бедствием.

Широкое применение с конца 50-х - начала 60-х годов нашего века инактивированной вакцины Солка и живой вакцины Сейбина (в СССР массовая вакцинация была начата в 1959г.) позволило добиться значительных успехов в борьбе с тяжелым недугом. Благодаря массовой вакцинации в СССР произошло резкое, более чем в 100 раз, снижение заболеваемости полиомиелитом, вплоть до практически полного исчезновения тяжелых паралитических форм этой болезни. Наибольший успех в борьбе с полиомиелитом был достигнут на Американском континенте, в странах которого в 1985 году была начата программа ликвидации полиомиелита. В августе 1991 года в Перу был зарегистрирован последний случай полиомиелита, а в сентябре 1994 года Международная сертификационная комиссия официально объявила о прекращении циркуляции возбудителя полиомиелита («диких» штаммов полиовируса) на Американском континенте, В 1988 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию о ликвидации полиомиелита во всем мире к 2000 году (в то время в мире ежегодно полиомиелитом заболело около 350 тысяч детей), причем необходимо было добиться не только исчезновения клинических случаев острого полиомиелита, но и полного прекращения

циркуляции «дикого» вируса полиомиелита. Для успешного решения этой задачи ВОЗ были разработаны четыре главных стратегических направления деятельности органов здравоохранения каждой страны: 1) достижение и поддержание высокого уровня охвата (не менее 90%) профилактическими прививками (в основном живой аттенуированной оральной полиомиелитной вакциной) детей в возрасте до одного года; 2) проведение дополнительных прививок всем детям в возрасте до 5 лет (возрастная группа с наиболее высоким риском заболевания) в национальные дни иммунизации (ИДИ) с целью охвата прививками всех детей, которые ранее не были иммунизированы или были вакцинированы только частично, а также с целью дополнительной иммунизации ранее привитых детей - в результате чего лишить полиовирус необходимой ему «питательной среды»; 3) создание и функционирование эффективной системы эпидемического надзора за всеми случаями острых вялых параличей (ОВП) у детей в возрасте до 15 лет с обязательным вирусологическим обследованием этих случаев; 4) проведение дополнительной «подчищающей» иммунизации на неблагоприятных территориях. К сожалению, несмотря на большие достижения в реализации этой программы к 2000 году, говорить о полном искоренении полиомиелита ещё преждевременно. Основное препятствие на пути ликвидации полиомиелита представляют вооруженные конфликты (в основном - гражданские войны), преимущественно в развивающихся странах. В Украине с 1991 по 1999г.г. было зарегистрировано 38 случаев острого полиомиелита, в т.ч. один случай в Пирятинском районе Полтавской области. Это говорит о необходимости дальнейшего изучения проблемы острого полиомиелита и его профилактики как для улучшения организационных мероприятий с максимальным охватом детей прививками, так и для усовершенствования используемых вакцин. В 2010г. в Таджикистане отмечали эпидемию полиомиелита, в связи с нарушением календаря прививок, а в России наблюдали спорадические случаи. В Украине была проведена работа санитарной службой с населением и среди медработников.

Этиология. Возбудитель полиомиелита - Poliovirus hominis. Он открыт J.Enders, T.Weller и F.Robbins в 1949 г. Относится к семейству Picornaviridae (пикорнавирусы, пико - маленький, рна - содержащий РНК), роду Enterovirus (энтеровирусы). В настоящее время известны три серотипа (серовара) полиовирусов (I, II, III), которые четко различаются в реакции нейтрализации (РН) и не вызывают перекрестного иммунитета. Вирусы чувствительны к высушиванию, воздействию ультрафиолетовых лучей, обработке дезинфицирующими средствами и особенно к нагреванию свыше 50° С. При замораживании активность вирусов сохраняется много лет, при хранении в обычном холодильнике - в течение нескольких недель, а при комнатной

температуре - несколько дней. Сохраняется длительно в молоке, масле, воде, а также на белье, в фекалиях, сточных водах.

Эпидемиология. Единственным резервуаром и источником инфекции при остром полиомиелите является человек, больной или вирусоноситель. Главный резервуар диких (невакцинных) штаммов вируса полиомиелита - кишечник детей раннего возраста. Вирус выделяется с носоглоточным или кишечным содержимым, что определяет возможность как фекально-орального, так и воздушно-капельного пути распространения инфекции. Выделение вируса с фекалиями может продолжаться несколько недель, а иногда и месяцев. В носоглотке же вирус присутствует обычно не более 2-х недель. Больной наиболее заразен в течение 5-7 дней после начала болезни. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но наиболее подвержены заражению дети, первых 3-х лет жизни. Дети первого полугодия жизни полиомиелитом практически не болеют, что объясняется наличием у большинства из них врожденного трансплацентарного иммунитета. По данным Perkins Yetts, Gaisford (1959), 62% новорожденных имеют антитела ко всем трем типам вируса полиомиелита, причем уровень антител у матери и ребенка одинаков. К 6-9-му месяцу количество антител резко снижается, а значит, возрастает восприимчивость к полиовирусу. Именно поэтому вакцинация против полиомиелита начинается еще в первом полугодии жизни, с 3-х месячного возраста. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий пожизненный иммунитет (типоспецифический).

Патогенез и патоморфология. Вирусы полиомиелита проникают в организм человека через носоглотку и пищеварительный тракт. Первичное размножение и накопление вируса происходит в эпителиальных клетках глотки и тонкого кишечника. По лимфатическим путям вирус проникает в кровь (вирусемия). Вирусемия способствует диссеминации вируса и размножению его во многих органах и тканях: лимфатических узлах, селезенке, печени, легких, сердечной мышце и, особенно, коричневом жире, который представляет собой своеобразное депо накопления вируса (данные получены в условиях лабораторной инфекции на лабораторных животных). У больных людей признаков специфического поражения этих органов обычно не наблюдается.

Следующий этап развития болезни - проникновение вируса в центральную нервную систему - через эндотелий капилляров или по периферическим нервам. Считают, что проникновению вируса в ЦНС способствуют стрессы, введение кортикостероидов, переутомление, травма, интоксикация и т.д. Возникает воспалительный процесс в оболочках мозга и мозговой ткани. Типичным для острого полиомиелита является поражение крупных двигательных клеток (мотонейронов), расположенных в сером

веществе передних рогов спинного мозга (чаще) и ядрах двигательных черепно-мозговых нервов в стволе головного мозга (реже). Полная гибель мотонейронов приводит к развитию вялых параличей мышц лица, туловища, конечностей. Частичное повреждение мотонейронов приводит к развитию вялых парезов этих же мышц. В оболочках мозга воспалительный процесс развивается по типу серозного менингита. Необходимо отметить, что титр вируса, а значит и морфологические изменения в веществе мозга, нарастают очень быстро (в течение 1-2 дней, очень редко 3-4 дней), затем титр начинает быстро падать и вскоре вирус полностью исчезает из ЦНС - этим объясняется редкость выделения вируса из ликвора и из мозга больных. Клинически это проявляется очень быстрым (даже в течение нескольких часов) развитием вялых парезов и параличей. На вскрытии спинной мозг выглядит отечным, граница между серым и белым веществом смазана, в тяжелых случаях не поперечном разрезе отмечается западение серого вещества. Микроскопически двигательные клетки представляются набухшими, с измененной формой или полностью распавшимися. Наряду с этим могут быть и сохраненные нейроны. Эта мозаичность поражения нервных клеток находит своё клиническое отражение в асимметричном беспорядочном распределении параличей (парезов) отдельных мышц или группы мышц и относятся к типичным признакам острого полиомиелита. Наиболее ранние изменения в пораженных клетках выражаются распадом тифоидного вещества, затем исчезают внутриклеточные фибриллы, развивается кариоцитоллиз в ядре, наконец, распадаются на глыбки и исчезает ядрышко, что является признаком необратимого характера изменений в клетке. На месте погибших нервных клеток образуются нейронофагические узелки. В последующем здесь происходит разрастание глиозной ткани. Дистрофические и некробиотические изменения сочетаются с воспалительной реакцией в виде периваскулярных инфильтратов в веществе мозга и его оболочках. В заключение данного раздела необходимо отметить, что восстановление утраченной двигательной функции возможно при разрушении более 70% нейронов в пораженном соответствующем участке нервной системы.

Клиника, классификация. Инкубационный период при разных формах острого полиомиелита колеблется от 2 до 35 дней, но обычно он равен 7-14 дням. Клиника острого полиомиелита имеет разные формы. Развитие той или иной формы полиомиелита связано с тем, на каком этапе закончилось описанное выше распространение вируса в организме человека миелита, связанная с патогенезом заболевания.

Таблица 1

**Формы полиомиелита**

<b>Этап развития вируса</b>	<b>Клиническая форма</b>
1. Размножение вируса в глотке, и кишечнике.	1. Инаппарантная, без каких-либо клинических проявлений (вирусоносительство).
2. Вирусемия.	2. Абортивная (малая болезнь).
3. Проникновение вируса в ЦНС с поражением оболочек мозга. Может быть субклиническое поражение мотонейронов.	3. Менингеальная (серозный менингит).
4. Проникновение вируса в ЦНС с поражением мотонейронов в сером веществе ствола головного мозга и спинном мозге:	4. Паралитическая:
а) шейный, грудной, поясничный отделы спинного мозга;	а) спинальная;
б) ядра двигательных нервов, расположенных в стволе мозга (III, IV, VI, IX, X, XI, XII пары);	б) бульбарная
в) изолированное поражение ядра лицевого нерва (VII пара) в области Варолиевого моста;	в) понтинная;
г) поражение спинного мозга и ядер черепно-мозговых нервов	г) смешанная (бульбо-спинальная, понтоспинальная, бульбопонтоспинальная)

Полиомиелит с поражением нервной системы некоторые авторы называют типичным, без поражения нервной системы - атипичным. Существует деление тяжести течения паралитических форм острого полиомиелита (в зависимости от глубины и распространенности процесса) на легкое, среднетяжелое и тяжелое.

Клиническая характеристика непаралитических форм острого полиомиелита.

Инаппарантная форма полиомиелита в настоящее время считается основным проявлением этого заболевания (>90% случаев). Практически это есть здоровое вирусоносительство, которое сопровождается выработкой специфического иммунитета. Форма эта диагностируется только на основании лабораторных данных. Она имеет очень большое эпидемиологическое значение.

Абортивная форма острого полиомиелита (малая болезнь) возникает в 4-8% случаев. Протекает как общее инфекционное заболевание, сопровождается лихорадкой, умеренной интоксикацией, слабостью, головной



болью, слабыми катаральными явлениями, гиперемией зева. У некоторых больных наблюдаются боли в животе, кишечные расстройства, анорексия. Неврологических симптомов нет. Течение болезни легкое, благоприятное. Выздоровление наступает через 3-7 дней. Диагностика представляет большие трудности. Заподозрить эту форму можно на основании эпидемиологических данных (контакт с вольным). Окончательный диагноз ставится по данным лабораторного обследования больного.

Менингеальная форма. Ведущий клинический синдром - серозный менингит. Заболевание начинается остро, может иметь одно- или двухволновое течение. При одноволновом течении сильная головная боль, повторная рвота и менингеальные знаки на фоне высокой температуры тела появляются в самом начале болезни на 1-3 день. При двухволновом течении первая волна протекает без признаков поражения мозговых оболочек, в виде abortивной формы полиомиелита. Длится эта волна обычно 2-3 дня. После нормализации температуры ребенок хорошо себя чувствует. Этот «светлый промежуток» длится от 1 до 5 дней, а затем развивается вторая волна болезни с новым повышением температуры с картиной серозного менингита. Степень выраженности менингеального синдрома обычно умеренная, иногда - легкая, даже очень легкая. Очень характерны (в отличие от серозных менингитов другой этиологии) спонтанные боли в конечностях, шее и спине; выявляются положительные симптомы натяжения корешков и нервных стволов (Нери, Ласега, Вассермана), боль при пальпации по ходу нервных стволов. Довольно часто (примерно у 50% больных) выражен горизонтальный нистагм (признак очагового поражения нервной системы). Больные адинамичны, неохотно садятся, при этом стараются делать упор назад на руки (симптом «треножника»). Отмечаются вздрагивания и подергивания отдельных мышц конечностей или тремор конечностей. Для подтверждения диагноза необходимо исследование ликвора, но при этом надо иметь в виду, что воспалительные изменения в спинномозговой жидкости отстают от клинических проявлений болезни и могут появиться лишь к 4-5 дню болезни. Ликвор прозрачный, бесцветный, вытекает под повышенным давлением, цитоз обычно составляет  $0,2-0,4 \times 10^9$  /л (200-400 клеток в  $1 \text{ мм}^3$ ), в первые 2-5 дней могут преобладать нейтрофилы (до 60-70%), но затем плеоцитоз всегда носит лимфоцитарный характер. Содержание белка нормально или несколько увеличено, обычно не больше 1-1,5 г/л. Количество сахара чаще повышено. Течение менингеальной формы полиомиелита благоприятное. Полное выздоровление наступает через 2-3 недели, однако еще некоторое время наблюдается астенический (цереброастенический) синдром: повышенная утомляемость, быстрая истощаемость с возникновением головной боли,

снижение продуктивной деятельности за счет неустойчивого внимания и неспособности к длительному напряжению, раздражительность, двигательная расторможенность, суетливость, капризность, плаксивость; отмечаются замедленное мышление и общая вялость.

Клиническая характеристика паралитических форм острого полиомиелита. Развитие паралитических форм острого полиомиелита происходит в определенной последовательности: препаралитический период, паралитический период, восстановительный (реконвалесценции) период, резидуальный (остаточных явлений) период.

Препаралитический период, длится от начала болезни до появления первых признаков поражения двигательной сферы. Судя по литературным данным, чаще всего этот период продолжается от 1 до 6 дней. Иногда он укорачивается до нескольких часов, иногда растягивается на срок более 6 дней. Течение препаралитического периода все авторы увязывают с характером температурной кривой. Обычно в конце этого периода температура снижается (до нормальных или субфебрильных цифр) и одновременно с этим как бы неожиданно появляются параличи - Это одноволновое течение препаралитического периода: Нередко заболевание в этом периоде может иметь двухволновое течение, и тогда в конце первой волны температура снижается до нормальных или субфебрильных цифр, но через несколько часов или 1 - 2 дня лихорадочная реакция появляется вновь и на высоте её возникают параличи. Очень редко препаралитический период может полностью отсутствовать, и тогда заболевание начинается сразу с появления параличей («утренний паралич»).

Паралитический период. Его наступление знаменует собой момент появления парезов и параличей. Далее следуют этапы нарастания параличей и их стабилизации. Особенностью острого полиомиелита является краткость этапа нарастания параличей, что связано с быстрым исчезновением вируса из нервной системы. Это нарастание длится от нескольких часов до 2-3 дней, но не дольше! Длиться паралитический период обычно в пределах 6 суток, но иногда может растягиваться до 2 недель. Появление первых движений в пораженных мышцах указывает на окончание паралитического периода и начало восстановительного периода.

**Восстановительный период.** Активные движения появляются сначала в менее пораженных мышцах, затем распространяются все шире. В наиболее глубоко пострадавших мышцах (связанных с полностью погибшими мотонейронами) восстановления не происходит. Наиболее активно процессы восстановления идут в течение первых 3 месяцев, затем темп их замедляется (особенно после 6 месяцев). Большая часть литературных источников

определяют длительность периода восстановления в 1,5 года, хотя есть мнение, что этот период может длиться десятилетиями.

Тяжело пораженные мышцы дают лишь частичное восстановление или остаются полностью парализованными на протяжении всей жизни пациента. Эти стойкие парезы и параличи, не имеющие тенденции к восстановлению спустя 1-1,5 года от начала заболевания (т.е. в течение восстановительного периода), рассматриваются как остаточные явления острого полиомиелита. Соответственно период болезни будет называться резидуальным. или периодом остаточных явлений.

Спинальная форма острого полиомиелита.

Спинальная форма является самой распространенной формой паралитического полиомиелита. В настоящее время эта форма составляет до 95% от общего числа заболевания паралитическим полиомиелитом. Кстати, именно эта форма паралитического полиомиелита имеет четко выраженные вышеперечисленные периоды.

Препаралитический период. Болезнь возникает остро с повышения температуры до высоких цифр (38-39°C и выше), недомогания, вялости, слабости, отсутствия аппетита, нарушения сна. Довольно часто отмечаются умеренные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (насморк, кашель, гиперемия зева), боли в животе, рвота, дисфункция кишечника (понос или запор). Эти так называемые общеинфекционные проявления (симптомы) сопровождаются вегетативными расстройствами в виде потливости, особенно головы, учащения пульси, снижения артериального давления, красного дермографизма. На 2-3 день, а иногда уже к концу первых суток болезни, появляются симптомы, которые указывают на вовлечении в процесс оболочек головного мозга и корешков спинного мозга (менингорадикакулярный синдром): головная боль, рвота, иногда затемнение сознания, бред, у маленьких детей судороги; боли в конечностях, шее, спине, особенно при давлении на позвоночник, при сгибании головы, спины, конечностей. Болевой синдром не сопровождается нарушением чувствительности. Из-за болей наблюдаются вынужденные позы: лордоз, запрокидывание головы (симптом шеи). Типичен симптом «треножника»: садясь, ребенок опирается на постель отведенными назад руками. Болевая реакция отмечается и при высаживании ребенка на горшок (симптом «горшка»). При осмотре обнаруживаются менингеальные симптомы ригидность мышц затылка, Кернига, Брудзинского, Лессажа) и положительные симптомы натяжения нервных стволов (Нери, Ласега, Вассермана). Характерны вздрагивания и подергивания в отдельных мышечных группах, тремор, двигательное беспокойство. Часто обнаруживается нистагм. Уже в этом

периоде выявляются гипотония, слабость мышц, снижение, а затем исчезновение рефлексов. Спинномозговая пункция выявляет те же изменения, что и при менингеальной форме.

Все вышеописанное характерно для так называемого одноволнового течения препаралитического периода (об этом уже говорилось при описании менингеальной формой полиомиелита), при котором неврологическая симптоматика развивается на фоне постоянно высокой температуры. В ряде случаев до появления неврологических (менингоградикулярных) симптомов температура на некоторое время снижается (от нескольких часов до 1-2 дней) и затем повышается вновь (температурная кривая приобретает двухволновой, «двугорбый» вид). На этой второй волне («горбе») и возникает неврологическая симптоматика. Это так называемое двухволновое течение препаралитического периода. Чаще в конце этого периода происходит снижение температуры и улучшение общего состояния. Но иногда параличи могут появиться и на фоне ещё высокой температуры.

Паралитический период. Параличи возникают внезапно, развиваются, как уже отмечалось выше, очень быстро. По своей сущности это периферические вялые параличи. Преимущественно поражаются мышцы конечностей, Чаще нижних. Реже поражаются мышцы туловища, шеи, брюшного пресса, дыхательная мускулатура. Двигательные нарушения проявляются в невозможности произвести активные движения или в ограничении объема этих движений и снижении силы. Тонус в пораженных конечностях низкий, тургор тканей снижен. Сухожильные рефлексы на пораженной конечности не вызываются или снижены, конечности эти становятся холодными, бледными, цианотичными. Параличи при остром полиомиелите отличаются рядом особенностей, имеющих дифференциально-диагностическое значение:

1. Период нарастания двигательных нарушений очень короткий: от нескольких часов до 1-2 дней. Нарастание параличей в течение 3-4 дней представляет редкое исключение и является поводом для сомнения в диагнозе.

Преимущественно страдают проксимальные отделы конечности.

Параличи имеют асимметричное беспорядочное распределение, что отражает разную степень повреждения мотонейронов даже в одном сегменте головного мозга. Мозаичный характер расположения параличей приводит к развитию «спазма» в мышцах, являющихся антагонистами по отношению к парализованным мышцам. Такая ситуация довольно часто складывается при сочетании паралича тыльных сгибателей стопы и сохранности подошвенных сгибателей. Икроножная мышца и ахиллово сухожилие у таких больных находятся в состоянии повышенного напряжения («спазма»), это приводит к тому, что даже пассивное тыльное сгибание стопы вызывает болезненность и

мышечное сопротивление. Т.е. подобное состояние пораженных мышц приводит к развитию сначала функциональных, а затем органических контрактур.

4. Чувствительные, тазовые нарушения и пирамидная симптоматика отсутствуют. Трофические нарушения целостности тканей не происходят. Атрофия мышц появляется довольно редко, на 2-3-й неделе болезни и в дальнейшем прогрессирует.

При одностороннем поражении мышц живота одна его половина выбухает, при двухстороннем живот напоминает «живот лягушки». Брюшные рефлексы угасают.

Парез межрёберных мышц проявляется так называемым парадоксальным дыханием: межреберные промежутки при вдохе втягиваются, подвижность грудной клетки ограничивается, появляется одышка, ослабевает или исчезает кашлевой толчок, голос становится тихим.

Еще больше дыхательные нарушения усугубляются при параличе мышц диафрагмы. В акт дыхания включаются вспомогательные мышцы, прежде всего мышцы шеи. При осмотре больного отмечается бледность кожи, иногда цианоз, в той или иной степени выраженное учащение дыхания. Сделав глубокий вдох, больной на выдохе не может досчитать до 18-20, как бывает при нормальном дыхании. При аускультации выслушивается ослабленное дыхание, а в дальнейшем, при затруднении откашливания, появляются сухие и крупнопузырчатые влажные хрипы. Легко возникают гипостатические пневмонии

В спинномозговой жидкости увеличивается количество белка, цитоз слегка повышен или нормальный (белково-клеточная диссоциация), содержание сахара повышено. Изменения эти и держатся в течение 50-70 дней.

Паралитический период длится от нескольких дней до 2 недель. По истечении этого срока появляются первые признаки восстановления двигательных функций (активные движения в пораженных мышцах), свидетельствующие об окончании паралитического периода болезни и начале восстановительного периода.

Восстановительный период начинается с исчезновения симптомов интоксикации и болевых ощущений. Восстановление функций происходит медленно. В пораженных мышцах остается долго сниженным тонус, сохраняются арефлексия и атрофия. Характерна неравномерность восстановления функций, что приводит к искривлениям, деформациям и контрактурам. Рост пораженной конечности отстает, возникает хромота. Процесс восстановления идет особенно активно в течение первых 3-6 месяцев болезни, затем он замедляется, но продолжается еще 1-1.5 года. Легкие парезы

могут восстановиться быстро и в полном объеме (2-4 мес.), вот глубокие мышцы не дают полного восстановления или вообще не обнаруживают тенденции к обратному развитию параличей.

Описанная выше спинальная форма острого полиомиелита является наиболее известной формой этого заболевания (отсюда и одно из названий - «детский спинальный паралич»). Однако при полиомиелите могут поражаться подкорковые центры. Возникает так называемая бульбарная форма острого полиомиелита. Заболевание начинается остро, после очень короткого препаралитического периода или без него. С самого начала состояние больного тяжелое высокая лихорадка ( $40^{\circ}\text{C}$  и выше), сильная головная боль, рвота. На этом фоне очень быстро (иногда одновременно с вышеуказанными симптомами) появляются неврологические нарушения, свидетельствующие о поражении ядер черепных нервов, расположенных в продолговатом мозге и варолиевом мосту: нистагм, нарушение глотания, поперхивание, попадание жидкой пищи в нос, булькающее, клочущее дыхание, невозможность проглотить пищу и слюну, нарушение фонации. Еще более резкое ухудшение состояния больных происходит при поражении дыхательного и двигательного центров, расположенных в спинном мозге. Это сопровождается нарушением нормального ритма дыхания с появлением пауз и возникновением патологических ритмов, появлением вазомоторных пятен, цианоза, тахикардии или брадикардии, а затем падения кровяного давления. Больные тревожны, мечутся, а затем впадают в сопор и кому. Бурное течение паралитического периода при бульбарной форме часто приводит к быстрому летальному исходу. Если он не наступает, то в ближайшие 2-3 дня происходит стабилизация процесса, а затем, на 2-3-й неделе болезни, состояние больного улучшается за счет начавшегося восстановления.

Бульбоспинальная форма характеризуется сочетанием бульбарных симптомов с парезами и параличами мышц туловища и конечностей. Наиболее тяжелое течение отмечается в случаях комбинированных нарушений дыхания в результате: 1)обтурации слизию верхних дыхательных путей; 2)паралича мышц, участвующих в акте дыхания; 3)поражения дыхательного центра.

Понтинная форма развивается при изолированном поражении лицевого нерва (VII пара), находящегося в области моста мозга (Варолиев мост). Клиническое течение этой формы менее тяжелое. Препаралитический период либо вовсе отсутствует, либо симптомы его слабо выражены. Правда, по данным литературы, у детей младшего возраста в некоторых случаях отмечаются лихорадка, интоксикация, менингеальные знаки. При осмотре больного выявляется асимметрия лица, сглаженность носогубной складки, перетягивание угла рта в здоровую сторону, полная или частичная утрата

мимических движений на одной половине лица. Отмечаются также расширение глазной щели, неполное смыкание век, разглаженность половины лба, отсутствие горизонтальных складок при поднимании бровей на стороне поражения. Каких либо болевых ощущений, чувствительных расстройств (в том числе снижении вкусовой чувствительности на сладкое и соленое языка), нарушений слезоотделения не бывает.

Понтоспинальная форма характеризуется сочетанием пареза (паралича) лицевых мышц с поражением мышц туловища и конечностей.

Восстановительный период при бульбарной форме полиомиелита в большинстве случаев характеризуется полным восстановлением глотания, фонации, дыхания. Более медленный процесс восстановления, иногда с остаточными явлениями, отмечается в мимических и глазодвигательных мышцах. Стойкий характер может иметь также изолированное поражение лицевого нерва, хотя у большинства больных со 2-3-й недели начинается процесс восстановления, заканчивающийся полным или частичным восстановлением мимических движений.

Период остаточных явлений (резидуальный период). Остаточными явлениями считаются парезы и параличи, не имеющие тенденции к восстановлению. Обычно период остаточных явлений наступает через 1-1.5 года от начала болезни. Период остаточных явлений характеризуется мышечными атрофиями, контрактурами, костными деформациями, остеопорозом. При поражении мышц спины развиваются различные деформации позвоночника. Со временем пораженные конечности начинают отставать в росте, особенно у детей младшего возраста.

Полиомиелит в привитых детей характеризуется легким течением. Часто отсутствует продромальный период, либо выраженность его незначительная. Клиника полиомиелита обычно ограничивается мышечным спазмом, гиперестезией, симптомами натяжения. Если развивается паралитический период, отмечаются легкие мозаичные параличи нижних конечностей, непостоянные и быстро проходящие изменения рефлексов. Обычно определяется мышечная слабость, прихрамывание, подволакивание пораженной конечности, которые быстро проходят, а часто остаются незамеченными. Однако во всех случаях у детей длительное время сохраняется мышечная гипотония. Необходимо пояснить, что у привитых ЖВС детей полиомиелит возникает в тех случаях, когда специфический иммунитет по какой-либо причине окончательно не сформировался (недостаточно напряженный): несоблюдение сроков и кратности вакцинации и ревакцинаций, несоблюдение условий вакцинации (основное - здоровый ребенок) и т.д.

Однако даже этот, так называемый остаточный иммунитет, обуславливает легкое течение заболеваниями благоприятный прогноз.

### **Определение степени тяжести острого паралитического полиомиелита.**

В основе определения - глубина и распространенность двигательных нарушений на основе шестибальной оценки функционального состояния мышц (чаще всего конечностей). Оценка 5 ставится при нормальной функции. Оценка 4 - когда возможны активные движения в полном объёме, но с некоторым снижением силы сопротивления. Оценка 3 – при возможности активных движений в вертикальной плоскости (т.е. с преодолением веса конечности), но без возможности оказать сопротивление исследователю. Оценка 2 - движение возможно только в горизонтальной плоскости с преодолением силы трения. Оценка 1 – движение возможно только в горизонтальной плоскости при устранении трения (конечность подвешена). Оценка 0 - активные движения отсутствуют.

Случаи заболевания считаются легкими, если поражения мышц оценивается 4 баллами. Эти мышцы, как правило, полностью восстанавливают свою функции. В этих случаях речь обычно идет в монопарезе, чаще одной ноги, даже об изолированном поражении мышцы или мышечной группы.

При сред нетяжелом течении поражение оценивается как 3-х балльное. Пострадать могут мышцы на одной конечности (монопарез) или на двух (парепарез, сочетание руки и ноги). Восстановление в этих случаях идет достаточно активно, функция конечностей может значительно улучшиться, но полной нормализации обычно не наступает.

Тяжелые формы характеризуются снижением функции до 1-2 баллов или отмечается полный паралич. Особенно тяжело протекают случаи, когда парезы захватывают многие мышечные группы, включая дыхательные мышцы - распространенные формы. В большинстве случаев процесс восстановления в этих тяжело пораженных мышцах также наблюдается, однако темпы и степень этого восстановления значительно снижены по сравнению с менее пострадавшими мышцами, и заболевание заканчивается формированием остаточных явлений с грубыми нарушениями функции, атрофиями, костными деформациями и контрактурами.

Диагностика. Как видно из вышеуказанного, для паралитических форм острого полиомиелита (можно даже сказать, его классического течения) характерны острое начало с общеинфекционными и менингоградикулярными синдромами, раннее появление и бурное нарастание вялых парезов и параличей, мозаичный характер их распределения, отсутствие "чувствительных расстройств, сохранение функции тазовых органов, лимфоцитарный (однако умеренный, 200-300 клеток в 1мкл, или  $200-300 \times 10^9$  клеток в 1 л, или 0.2-



$0.3 \times 10^9$  клеток в 1 л) плеоцитоз в ликворе. В современных условиях диагностика полиомиелита представляет большие трудности, что вызвано редкостью случаев (единичные заболевания), стертым или легким течением паралитических форм, отсутствием эпидемиологической настороженности среди врачей, в том числе инфекционистов и невропатологов. Поэтому Л.А.Тришкова (1990) считает целесообразной двух-этапную постановку диагноза: I этап - предварительный диагноз (по данным эпидемиологических и клинических исследований); II этап - окончательный диагноз (с учетом результатов проведенных вирусологического и серологического исследований). Материалом для вирусологического исследования являются фекалии и смывы из носоглотки. Вирусологическое исследование не обходимо проводить в возможно более ранние сроки от начала заболевания (первая неделя), в последующем вероятность выделения вируса снижается. Аналогичным образом можно исследовать кровь и СМЖ, однако, выделить вирус полиомиелита из этих субстратов удастся очень редко. Поэтому в практических целях это исследование не проводится.

Для серологического исследования кровь берется не менее 2-х раз (в начале болезни и через 3-4 недели). Из серологических методов используют реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию нейтрализации (РН), реакцию преципитации (РП). Диагностическое значение имеет четырехкратное нарастание титра антител.

Необходимо отметить, что трактовка результатов вирусологического и серологического исследований имеет свои особенности. Например, выделение полиовирусов из кишечника или из носоглотки, без учета результатов других исследований (клинических и лабораторных), может свидетельствовать о вирусоносительстве, учитывая довольно широкую циркуляцию этих вирусов среди населения (как «диких», так и вакцинных). Необходимо также выяснять, не получал ли обследуемый в течение ближайшего месяца полиомиелитной вакцины - в этом случае и выделение вируса, и нарастание антител вполне закономерны. Если же у больного имеются клинические симптомы, характерные для острого полиомиелита (пусть даже подозрительные в отношении этого заболевания), а проведенные лабораторные исследования (в этом же случае) дали положительный результат, то такое совпадение является наиболее убедительным в диагностическом аспекте, позволяет, с высокой степенью достоверности поставить диагноз острого полиомиелита.

Перечень заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика, различен при различных клинических формах острого полиомиелита. Так, менингеальную форму полиомиелита необходимо

дифференцировать с серозными менингитами другой этиологии: энтеровирусным (Коксаки, ЕСНО), паротитным, туберкулезным.

Энтеровирусные менингиты сопровождаются нетипичными для полиомиелита симптомами: пятнистой сыпью, герпангиной, герпетическим стоматитом, герпетическими высыпаниями на конечностях, миалгиями.

Паротитный менингит в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне типичного для этого заболевания поражения слюнных околоушных желез, он отличается более высокими цифрами цитоза (300-600 клеток в 1 мкл, или  $300-600 \times 10^9$  клеток в 1 л, или  $0,3-0,6 \times 10^9$  клеток в 1 л). Часто наблюдается повышение диастазы.

Туберкулезный менингит имеет более постепенное, нарастающее по тяжести течение, длительную лихорадку, рано присоединяются базальные симптомы и психотические нарушения. В ликворе характерно снижение уровня сахара.

От перечисленных заболеваний эта форма отличается также наличием болевого синдрома с положительными симптомами натяжения нервных стволов и корешков, болезненностью нервных стволов при пальпации.

Классическая спинальная форма паралитического полиомиелита требует дифференциальной диагностики с костно-суставной патологией, миелитом, полирадикулоневритом, полиомиелитоподобными заболеваниями. Перечисленные заболевания имеют следующие отличия:

1. Костно-суставная патология (артрит, эпифизарный остеомиелит) - щадящий (не паретический) характер походки, болезненность при пассивных движениях в суставах, изменения в области суставов, сохранность тонуса мышц и сухожильных рефлексов, нормальный ликвор, воспалительные изменения в периферической крови.

2. Миелит - параличи преимущественно центрального характера и сопровождаются гипертонусом, оживленными рефлексами, пирамидными знаками, проводниковыми нарушениями чувствительности, тазовыми нарушениями, трофическими расстройствами с образованием пролежней.

3. Полирадикулоневрит - обычно безлихорадочный начальный период, длительный период нарастания парезов, часто волнообразное и рецидивирующее течение, распределение парезов симметричное, преимущественно дистального типа, расстройства чувствительности по полиневритическому и корешковому типу, в ликворе повышено содержание белка при нормальном цитозе.

4. Полиомиелитоподобные заболевания (вызываемые главным образом энтеровирусами Коксаки А - типы 4,6,7,9,14; Коксаки В - типы 2,3,4,5; энтеровирусом - 71; ЕСНО - типы 2,4,6,9,11,16) - часто отсутствие лихорадки,

отсутствие или слабая выраженность менингоградикулярного синдрома, внезапное появление и ограниченный характер пареза, обычно какой-то одной группы мышц, нормальный состав ликвора, отрицательные результаты вирусологического и серологического исследований на полиомиелит, полное восстановление пареза в течение 3-8 недель, остаточные явления либо отсутствуют, либо незначительны - небольшая гипотония и гипотрофия (в пределах 1.5-2 см).

Бульбарную форму полиомиелита необходимо дифференцировать с бульварным синдромом и поражением двигательных черепно-мозговых нервов, которые могут возникнуть при полирадикулоневрите и вовлечении в процесс корешков и стволов этих нервов. При этой патологии поражение обычно носит двусторонний симметричный характер - диплегия (двусторонний паралич) лицевых мышц, двустороннее поражение глазодвигательных мышц. при стволовом энцефалите выражены общемозговые симптомы, нарушения сознания, пирамидные знаки, судороги, которые при полиомиелите расцениваются как редкое исключение. Сочетание бульбарных симптомов со спинальными говорит об остром полиомиелите.

Понтинную форму острого полиомиелита надо дифференцировать с невритом лицевого нерва. Неврит чаще развивается у детей школьного возраста и сопровождается рядом симптомов, не характерных для полиомиелита: болезненностью тригеминальных точек при пальпации, спонтанными болями в половине лица, нарушениями поверхностной чувствительности на лице, слезотечением из глаза на больной стороне, снижением вкусовой чувствительности на сладкое и соленое на передних двух третях языка с больной стороны. Наличие даже одного из перечисленных симптомов говорит против ядерной локализации поражения и разрешает отказаться от диагноза «полиомиелит».

В заключение данного раздела лекции необходимо еще раз отметить, что наиболее достоверно диагноз острого полиомиелита будет выглядеть при совпадении типичных клинических симптомов и положительных результатов вирусологического и серологического исследования.

**Лечение непаралитических форм.** В остром периоде показан постельный режим. При наличии головной боли и рвоты проводится дегидратирующая терапия (диакарб, лазикс) в сочетании с анальгетиками. При менингоградикулярном синдроме добавляются витамины группы В (особенно витамин В12); начиная со 2-й недели болезни (период улучшения), применяют тепловые процедуры (парафин, озокерит, горячие укутывания) и физиотерапию (УВЧ, диатермия, ионофорез с новокаином).

**Лечение паралитических форм.** В течение всего паралитического периода показан абсолютный покой, так как, по данным Е.В.Лещинской (1986), любое физическое и психическое напряжение может усугубить поражение нервной системы (увеличится количество и тяжесть параличей). В этом периоде не рекомендуется проводить утомительных для больного осмотров, перевода из одного стационара в другой. К препаратам специфической терапии полиомиелита можно в какой-то степени отнести «Иммуноглобулин человека нормальный» (Immunoglobulini humanum normal!), ранее называвшийся противокоревым гамма-глобулином. Авторы, рекомендуя этот препарат в лечении полиомиелита (а также в профилактике его), исходят из того, что большая часть взрослого населения страны (а именно, доноры, из крови которых этот препарат получают) в свое время были вакцинированы ЖВС и имеют пожизненный напряженный иммунитет (обусловленный иммуноглобулинами, обладающими активностью специфических антител). В этом периоде рекомендуется (Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., Тришкова Л.А., 1990) внутримышечное введение иммуноглобулина по 0.5-1 мл/кг массы тела ежедневно в течение 2-3 дней. Другие авторы (Лещинская Е.В., 1986) считают, что введение иммуноглобулина с лечебной целью, даже в больших дозах (1 мл/кг/сутки), не останавливает развитие параличей и поэтому нецелесообразно. В тяжелых случаях, протекающих с признаками отека мозга, показана дегидратационная терапия (лазикс в сочетании с эуфиллином, маннитол, реоглюман, концентрированная плазма). При отсутствии признаков отека мозга достаточно применения лазикса или диакарба. С целью дезинтоксикации, улучшения микроциркуляции назначают альбумин, реополиглюкин в комбинации с дипиридамолом (курантилом, персантином) или пентоксифиллином (тренталом), поляризующую смесь. Дегидратационная терапия (различной интенсивности) применяется до начала восстановительного периода включительно, т.е. в течение первых 2-3-х недель болезни. Кортикостероидные гормоны применяются только по жизненным показаниям (острый отек мозга, коллапс). Антибиотики назначаются при развитии бактериальных осложнений.

При сильных болях и гиперестезии применяют болеутоляющие и успокаивающие лекарственные средства. Болеутоляющим действием обладают горячие укутывания и припарки на область пораженных мышц (снимают мышечный спазм), а также другие тепловые процедуры - соллюкс, парафин, озокерит. У больных с нарушениями глотания необходимо введение желудочного зонда. У больных с дыхательными расстройствами, сопровождающимися усиленной секрецией слизи, ослаблением кашлевого толчка и накоплением слизи в дыхательных путях, необходимо производить ее отсасывание при помощи электроотсоса. При отсутствии эффекта надо сделать

трахеотомию и удалять слизь через трахеостому. Особенно тщательным удаление слизи должно быть при переводе больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

По окончании паралитического периода и появлении признаков восстановления пораженных мышц в схему лечения включают препараты, способствующие проведению нервно-мышечного импульса и восстановлению двигательных функций: прозерин (по 0.001 г внутримышечно на год жизни 2 раза в день), дибазол (0.001 г внутримышечно, на год жизни 2 раза в день), галантамин (0.25% раствор подкожно или внутримышечно 0.1-0.2 мл детям до 2 лет; 0.2-0.4 мл - детям 2-5 лет; 0.3-0.8 мл - детям 5-9 лет; 0.5-1.2 мл - детям 9-11 лет; 0.7-2 мл - детям 11-15 лет; препарат вводят 1 раз в день). Перечисленные препараты (Лещинская Е.В., 1986) назначаются последовательными курсами длительностью 20-30 дней. Одновременное их применение нецелесообразно. Необходимо отметить, что болгарские клиницисты рекомендуют галантамин применять в 2.5 раза большей суточной дозе, разделенной на 2-3 приема, а длительность его применения увеличивать до 50-60 дней.

Эффективность данного лечения повышается, когда препараты применяются за 15-20 мин. до занятий лечебной физкультурой или массажа. Эти процедуры занимают важное место в лечении полиомиелита. Приступать к ним следует только после полной стабилизации параличей и появления признаков начинающегося восстановления. При этом необходимо избегать утомления мышц, что может ухудшить их функциональное состояние, и каких-либо болевых ощущений.

В лечении показано также назначение витаминов группы В, особенно витамина В12, способствующего синтезу нуклеиновых кислот. В случаях с резко выраженным и длительно сохраняющимся болевым синдромом можно провести курс лечения кортикостероидными гормонами. Длительность курса - 20-30 дней, доза (по преднизолону) - 1 мг/кг в сутки. Не нужно применять кортикостероиды, если у больного имеются дыхательные нарушения и существует опасность пневмонии. В настоящее время в лечении полиомиелита широко используются анаболические стероиды (стероидные анаболизанты) - метандростенолон (дианабол, неробол), ретаболил и др. В течение первого года болезни рекомендуется провести 2-3 коротких курса по 20-25 дней с интервалами между ними не менее 40 дней. Суточная доза метандростенолона для детей до 2-х лет - 1-1.5 мг; 2-6 лет - 2 мг; 6-10 лет - 2-5 мг; старше 10 лет - 10 мг. Применяют внутрь за 1-2 приема, перед едой. Ретаболил вводят внутримышечно в дозе 0.5 мг/кг на инъекцию, производимую 1 раз в 5 дней, на

курс - 4-5 инъекций. Лечение можно начинать в раннем восстановительном периоде.

Большое значение в период восстановления параличей имеют контроль за правильным положением пораженных конечностей и туловища, профилактика контрактур и деформаций, предотвращение растяжения парализованных мышц. Наиболее часто возникают контрактуры в голеностопных суставах с отвисанием стоп, сгибательно-отводящая контрактура в тазобедренных суставах, приводящие контрактуры в плечевых суставах и др. У больных под матрацем должен лежать деревянный щит. Правильное положение конечностей достигается путем использования мешочков с песком, бинтования, наложения лонгеток. Сформировавшиеся контрактуры исправляются гипсованием.

Из физиотерапевтических процедур в восстановительном периоде применяются последовательные и при необходимости повторные курсы парафина, УВЧ на пораженные сегменты спинного мозга, поперечной и продольной диатермии. Хороши горячие укутывания, особенно при выраженном болевом синдроме. По истечении 3-6 мес. болезни (зависит от тяжести процесса и его формы) можно начинать курортное лечение (грязевые аппликации, морские купания, ванны).

При выраженных стойких парезах, параличах и костных деформациях, когда восстановление замедляется или прекращается и наступает период остаточных явлений, производят протезирование и ортопедические мероприятия, помогающие больным компенсировать двигательные нарушения. В ряде случаев проводят хирургическую коррекцию (пересадка мышц, ликвидация контрактур и т.д.).

Прогноз. Менингеальная форма, как уже отмечалось, протекает доброкачественно, без последствий. При паралитических формах прогноз зависит от глубины параличей, по данным катamnестического наблюдения разных авторов, восстановление происходит у 20-40% больных. Наиболее выражены остаточные явления в тех группах мышц, где движения в результате паралича полностью отсутствуют или не появляются в течение длительного времени. Наиболее серьезный прогноз для жизни - при бульварных, бульбоспинальных и спинальных формах с нарушениями дыхания, которые определяют летальность при полиомиелите. Смерть наступает обычно на 3-5-й день паралитического периода. Развитие сопора и комы является плохим прогностическим признаком. При понтинной форме прогноз для жизни всегда благоприятный, хотя возможны остаточные явления.

Профилактика. Больных обязательно изолируют, из стационара выписывают не ранее 21-го дня с момента заболевания. Так как выделение вируса из кишечника иногда затягивается до 40-60 дней, то при переводе

больного в другие лечебные учреждения необходимо приводить вирусологическое обследование. Бывшие в контакте с больными дети и взрослые подлежат медицинскому наблюдению в течение 20 дней с ежедневной термометрией. Дети и взрослые, бывшие в контакте с больным полиомиелитом, при наличии у них повышения температуры, катаральных явлений, кишечных расстройств, подлежат изоляции до выяснения диагноза (в инфекционной больнице). Детям до 7 лет, а по медицинским показаниям и детям более старшего возраста, непривитым или неполноценно привитым полиомиелитной вакциной, в возможно более ранние сроки после контакта с больным явным (паралитическим) полиомиелитом, вводят «Иммуноглобулин человека нормальный» (противокоревый гамма-глобулин) однократно в дозе 3-6мл внутримышечно. Наибольшее значение имеет специфическая профилактика с помощью живой вакцины, изготовленной из аттенуированных штаммов А Сейбина. В проведении большой работы по их изучению, созданию живой аттенуированной (невирулентной) вакцины из этих штаммов, а также организации массовой вакцинации населения а короткие сроки в СССР в 1959г., большая заслуга принадлежит академикам А.А. Смородинцеву и М.П.Чумакову. Вакцина содержит I, II и III типы вакцинального вируса (тривакцина, трехвалентная вакцина), выпускается с в жидком виде, вводится в организм оральным путем. По действующей в настоящее время на Украине схеме вакцинацию против полиомиелита проводят с трехмесячного возраста трехкратно с интервалами между введениями вакцины 1мес. Первые две прививки проводят инактивированной вакциной (ИПВ). Для 3-6 прививок используется живая оральная полиомиелитная вакцина. Применяют одновременно с вакциной АКДС. Ревакцинацию проводят на втором и третьем году жизни, двукратно с интервалом 1мес. Последующие ревакцинации проводят однократно в 6-7 и 14-15 лет. Вакцину можно вводить не ранее 6 недель после введения иммуноглобулина. При возникновении случаев (особенно массовых) полиомиелита контактирующим детям (иногда в масштабах целого региона) проводят однократную иммунизацию без учета срока и полноты имеющихся прививок (внеочередная однократная вакцинация живой вакциной). Последующие прививки осуществляют в декретированные сроки.

## **ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

**Квашнина Л.В.**

*ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины"*

Среди алиментарно-зависимых состояний в детском возрасте наиболее часто встречаются железодефицитные (или сидеропенические) состояния (ЖДС): железодефицитная анемия и предшествующие ей прелатентный и латентный дефицит железа (МКБ-10:Д50).

По данным ВОЗ (1998), дефицит железа (ДЖ) в той или иной степени выраженности имеется у 30% населения планеты. В детской популяции удельный вес состояний, сопровождающихся дефицитом железа, составляет от 30-60% у детей раннего возраста до 17,5% — у школьников. Уменьшение количества железа в организме (в тканевых депо, в сыворотке крови и костном мозге) приводит к нарушению образования гемоглобина и снижению темпов его синтеза, накоплению свободных протопорфиринов в эритроцитах, развитию гипохромной анемии и трофических расстройств в различных органах и тканях. Клинически дефицит железа сопровождается задержкой умственного и моторного развития, снижением активности иммунной системы (Коровина Н.А. и др., 2001).

Вместе с тем избыток железа обуславливает прооксидантные реакции в организме, которые приводят к широкому спектру болезней, включая преждевременное старение, атеросклероз, инфаркт миокарда, диабет, нейродегенеративные заболевания, карциногенез и др. Накопление железа в паренхиматозных органах приводит к гемохроматозу, а свободная форма железа может инициировать процессы ПОЛ. Исходя из этого, прием железосодержащих препаратов, их всасывание, усвоение и экскреция железа должны находиться в диалектическом равновесии. Для предотвращения развития и лечения железодефицитных состояний, особенно железодефицитной анемии, в медицинской практике используются моно и комбинированные с витаминами препараты железа. Однако их клиническое применение (особенно в больших дозах) через активацию "окислительного стресса" может негативно влиять на течение многих хронических заболеваний. Поэтому работы, направленные на повышение эффективности и безопасности приема известных препаратов железа остаются до сих пор актуальными.

Железо (Fe) — элемент VIII группы периодической системы является одним из наиболее изученных и популярных микроэлементов, который входит в состав многих микроэлементных препаратов. Всасывание железа в организме в основном происходит через желудочно-кишечный тракт. Лучше усваивается железо из пищевых продуктов животного происхождения, в которых оно



содержится, подобно меди, в более высоких концентрациях, чем в растительной пище. Перечень продуктов, содержащих железо приведен в таблице 1.

Таблица 1

Перечень продуктов питания, с наибольшим содержанием железа (в мг на 100 г съедобной части продукта)

Виды продуктов	Содержание железа	Виды продуктов	Содержание железа
Чернослив сушеный	15	Шиповник сушеный	28
Фасоль	12,4	Шиповник свежий	11,5
Крупа гречневая	8	Печень (говяжья)	9
Почки (говяжьи)	7,1	Икра з баклажан	7,6
Горох	7	Сердце (говяжье)	7
Кабачки в томатном соусе	6	Пшено	7
Персики	4,1	Мясо кролика	4,4
Крупа овсяная	3,9	Лещ морской	4
Шпинат, айва	3	Изюм	3
Груши	2,3	Яйца куриные	2,7
Сливы, абрикосы	2,1	Яблоки	2,2
Малина	1,6	Хлеб житный	2
Смородина	1,3	Вишня	1,4
Морковь	1,2-1,4	Клубника	1,2
Картошка	0,9	Капуста свежая	1
Виноград свежий	0,6	Арбуз	0,8

Депо железа: эритроциты, мышцы, слизистая оболочка кишечника, печень, селезенка и мозг. Выводится железо через кишечник и почки.

В постнатальном периоде всасывание железа проходит в основном в 12-перстной кишке и в верхних отделах тонкого кишечника. Двухвалентное железо захватывается клетками слизистой оболочки тонкого кишечника (рис.1) и окисляется в трехвалентное состояние. Если содержание железа в организме избыточное, то оно в сочетании с ферритином задерживается в микроворсинках щеточной каймы интестинальной слизистой и выводится из организма вместе со слущивающимся эпителием.

При сидеропении большая часть железа не задерживается в слизистой, а поступает в кровоток. При этом увеличивается скорость всасывания и абсорбционная поверхность кишечника. Всасываясь в кишечнике железо сочетается с трансферрином, который переносит его в эритрокарициты костного мозга и в ткани. Обратный транспорт железа, который возникает при естественном разрушении эритроцитов, также проводится трансферрином. В нормобластах костного мозга железо взаимодействует с протопорфирином, вследствие чего возникает гем, который сочетается в дальнейшем с полипептидными цепями глобина, с образованием гемоглобина. Остаточное железо откладывается в мышцах, костном мозге, паренхиматозных органах. Ежедневные физиологические потери железа с калом, мочой, потом и др. составляют 0,1-0,3 мг у детей и 0,5-1,0 мг у подростков.

Биохимическая значимость железа определяется его активным участием в тканевом дыхании, которое является непременным условием существования всякой живой клетки. В составе гема, железо является одним из компонентов Нb-универсальной молекулы, которая обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода акцепторным клеткам, тканям и миоглобину.

Железо входит в состав активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксид- и гидроксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы) и принимает участие в формировании специфических факторов иммунитета, влияя таким образом на адаптационные процессы.

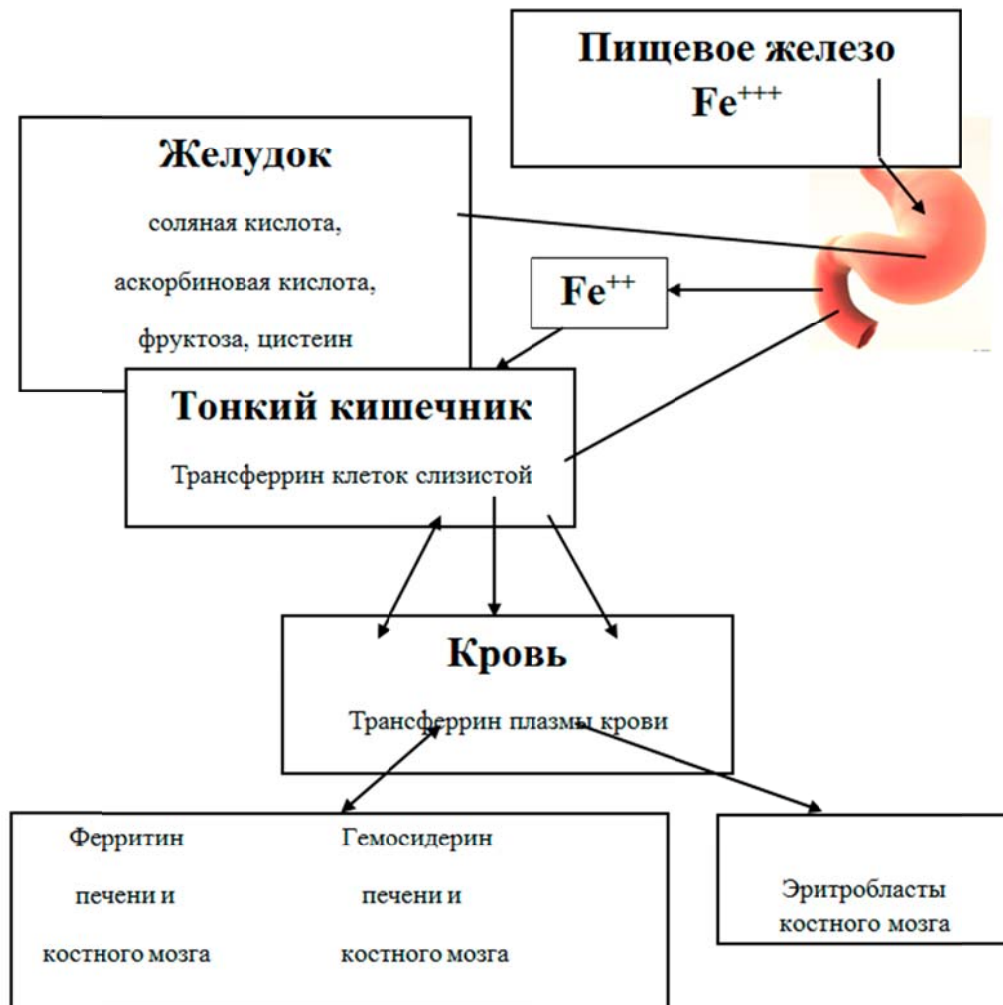


Рисунок 1 – Схема транспорта железа

Существуют анте-, интра- и постнатальные причины недостатка железа у детей (табл.2). Однако, даже у здоровых детей, независимо от региона проживания, концентрация уровня железа в плазме крови и эритроцитах имеет сезонные колебания. Максимальные значения наблюдаются осенью, а минимальные - в весенне-летние месяцы.

Дефицит железа долгое время может оставаться незамеченным, пока не разовьется железодефицитная анемия со специфическим сидеропеническим синдромом (бледность кожи, слабость, быстрая утомляемость, головные боли и

головокружение). При отсутствии лечения, у детей возникает задержка умственного и физического развития, изменение поведенческих реакций, учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке, хронический гастрит.

Таблица 2

Причины железодефицитных состояний у детей

<b>Аntenатальные</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение маточно-плацентарного кровообращения, фетоплацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания и перенашивание беременности, гипоксический синдром, острые соматические, инфекционные заболевания или их обострение);</li> <li>• фетоплацентарные и фетоматеринские кровотечения;</li> <li>• синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности;</li> <li>• внутриутробная мелена;</li> <li>• недоношенность, многоплодие;</li> </ul> <p>глубокий и длительный дефицит железа в организме беременной (неправильное питание, соблюдение религиозных ритуалов и др.)</p>	
<b>Интранатальные</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• фетоплацентарная трансфузия;</li> <li>• преждевременная или поздняя перевязка пуповины;</li> <li>• интранатальные кровотечения в процессе родового акта или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины</li> </ul>	
<b>Постнатальные</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаточное поступление железа с пищей (раннее искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание коровьим или козьим молоком, вегетарианский, молочный или мучной рацион, а также несбалансированная диета, лишенная достаточного содержания мясных продуктов);</li> <li>• повышенные потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, дети с лимфатическим типом конституции, дети второго полугодия и второго года жизни, дети пре- и пубертатного возраста);</li> </ul>	
<b>Постнатальные</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенные потери железа из-за кровотечений различной этиологии, нарушения кишечного всасывания (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические заболевания кишечника, гельминтозы), а также обильные и длительные маточные кровотечения у части девочек в период становления менструального цикла;</li> <li>• нарушение обмена железа в организме из-за гормональных изменений (пре- и пубертатный гормональный дисбаланс);</li> <li>• нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и (или) снижения содержания трансферрина в организме</li> </ul>	

**Железодефицитная анемия (ЖДА)** — это патологическое состояние, обусловленное снижением содержания гемоглобина в результате дефицита железа в организме из-за недостаточного поступления, повышенных потерь или

нарушенного всасывания (Папаян А.В. и др., 2001).

Развитие дефицита железа в организме имеет четкую стадийность (табл.3): прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа, железодефицитная анемия.

Таблица 3

Стадии железодефицитных состояний и их основные характеристики

Стадия	Основные характеристики
Прелатентный дефицит железа (ПЛДЖ) — первая стадия ЖДС	• уменьшение тканевых запасов железа (снижение уровня ферритина);
	• повышение количества растворимых ТФ-рецепторов;
	• уровень гемоглобина в норме;
	• уровень показателей транспортного фонда (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, латентная железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина) в пределах возрастных нормативов;
	• отсутствие клинических проявлений;
	• у детей снижение усвоения железа из пищи в связи с уменьшением активности ферментов ферроабсорбции в кишечнике;
	• у взрослых отмечается компенсаторное увеличение всасывания железа в кишечнике
Латентный дефицит железа (ЛДЖ) — вторая стадия ЖДС	снижение содержания депонированного железа и транспортного его фонда;
	клинические проявления в виде сидеропенического синдрома, обусловленного снижением активности железосодержащих ферментов;
	уровень гемоглобина, общее содержание и насыщение эритроцитов гемоглобином не изменены;
	повышение ОЖСС, СЖ может быть в норме
Железодефицитная анемия (ЖДА) — заключительная стадия дефицита железа в организме — клинически манифестное состояние	истощение запасов железа в организме;
	снижение синтеза гемоглобина;
	увеличение концентрации протопорфирина в эритроцитах;
	морфологические изменения эритроцитов (микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз);
	уменьшение насыщения эритроцитов гемоглобином, в связи с чем возникает их гипохромия;
	анемическая гипоксия, развитие анемического синдрома, дистрофические изменения в тканях и органах

Клиническая картина сидеропенических состояний зависит от степени и стадии развития дефицита железа, а также от его длительности. Клинические проявления латентного дефицита железа обусловлены снижением активности

железосодержащих ферментов и проявляются сидеропеническим синдромом. При истощении тканевых резервов железа и механизмов компенсации его дефицита нарушаются процессы образования гемоглобина. Нарушение синтеза гемоглобина при незначительном уменьшении количества эритроцитов приводит к снижению насыщения эритроцитов гемоглобином. При этом к сидеропеническому синдрому присоединяется анемический синдром и развивается ЖДА (табл.4).

Таблица 4

## Клинические проявления железодефицитных состояний у детей

<b>Сидеропенический синдром</b>	<b>Анемический синдром</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• дистрофические изменения кожи, ее придатков (эпителиальный синдром): сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, поперечная исчерченность ногтей, койлонихии, выпадение волос, атрофия слизистых носа, желудка, пищевода, сопровождающаяся нарушением всасывания и диспепсическими расстройствами; глоссит, гингивит, стоматит, дисфагия;</li> <li>• извращение вкуса и обоняния;</li> <li>• мышечные боли вследствие дефицита миоглобина;</li> <li>• мышечная гипотония (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе, ночной энурез)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• бледность кожи и слизистых;</li> <li>• снижение аппетита;</li> <li>• физическая и умственная утомляемость, снижение работоспособности;</li> <li>• сердечно-сосудистые нарушения (головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов, систолический шум при аускультации сердца)</li> </ul>

Клинические проявления заболевания в раннем возрасте отличаются от проявлений у детей более старшего возраста и у взрослых (табл.5). Получить информацию о своих ощущениях от самого ребенка раннего возраста не представляется возможным. Жалобы исходят от родителей, объективность которых зависит от внимательности, образования, социального статуса.

В последнее время проблеме дефицита железа без анемического синдрома стали придавать большое самостоятельное значение, так как появились доказательства того, что клинически неманифестный дефицит железа играет роль в развитии таких состояний, как умственная отсталость детей (Воробьев П.А., 2000). Доказано, что длительный дефицит железа и ЖДА у детей раннего возраста приводят к замедлению моторного развития и нарушению координации, задержке речевого развития, психологическим и поведенческим нарушениям (невнимание, слабость, неуверенность в себе и т. д.), снижению физической активности. В основе двигательных и поведенческих нарушений лежит изменение дофаминового обмена в полосатом теле головного мозга, связанное со снижением концентрации Fe в тканях головного мозга, который очень чувствителен к недостатку железа. Дефицит железа в организме

оказывает влияние на познавательные способности ребенка. Учитывая, что развитие и процессы дифференцировки головного мозга происходят преимущественно в перинатальном периоде и в первые годы жизни, очень важно избежать дефицита железа именно в этот период.

Таблица 5

Клинические проявления железодефицитных состояний у детей раннего и старшего возраста

Признаки	Дети раннего возраста	Дети старшего возраста
Пол	Чаще дефицит железа встречается у мальчиков	Чаще у девочек (менструальные потери)
Бледность кожи и видимых слизистых	Выражены у 90 % детей с ЖДА и у 50 % с ЛДЖ	Выражены у большинства больных
Эпителиальный синдром	Практически не встречается, зависит от длительности сидеропении, наиболее часто — сухость кожи, трофические нарушения волос (у 1/4 детей), не встречаются койлонихии	Выраженность зависит от длительности сидеропении, трофические нарушения волос и ногтей наблюдаются у 1/3 детей, ангулярный стоматит («заеды») — у 1/4 пациентов, глоссит — при тяжелом течении
Извращение вкуса (pica chlorotica)	Редко	Выражено влечение к употреблению несъедобных веществ — мела, зубного порошка, глины, песка, льда, часто больные едят сырые продукты (крупы, тесто, фарш); чаще встречается у девочек
Извращение обоняния	Возможны	Пристрастия к необычным запахам — керосина, бензина, ацетона, лака, гуталина
Снижение аппетита	Снижен	Чаще снижен
Астено-вегетативные нарушения	Родители обращают внимание на вялость ребенка, быструю утомляемость	Выражены
Синдром мышечной гипотонии	Выражен, часто в сочетании с относительной гепатоспленомегалией, которая также является следствием снижения железосодержащих ферментов в клетках мышечной ткани, слабость связочного аппарата	Выражен у большинства больных; является первым симптомом, на который больной обращает внимание (не может выполнять привычную работу)

Нарушение мочеиспускания	Сложно определить в связи с частым мочеиспусканием и отсутствием жалоб больного	Императивные позывы на мочеиспускание; ночное недержание мочи, чаще у девочек; недержание мочи при смехе, кашле. Нарушения наблюдаются при безболезненном мочеиспускании и отсутствии изменений в анализах мочи
Нарушение процессов кишечного всасывания	Наиболее выражены нарушения всасывания жиров, углеводов	Встречается редко
Дисфагия, диспепсия	Практически не встречается	Редко
Синевя склер (дистрофия роговицы)	Редко	Выражен у 80 % больных
Снижение местного иммунитета	Частые ОРВИ, кишечные инфекции (до 5-6 раз в год)	Заболеваемость ОРВИ, возможно с кишечным синдромом, в 2-3 раза чаще, чем у здоровых
Сердечно-сосудистые изменения	При длительном существовании ЖДС — тахикардия, приглушенность тонов, анемический систолический шум, гипоксические и дистрофические изменения на ЭКГ, повышение ударного и минутного объема сердца, реже — одышка	При тяжелой степени анемии — диастолическая дисфункция левого и правого желудочков сердца, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, тенденция к гипотонии, реже — одышка
Задержка психомоторного развития	Нарастает с длительностью дефицита железа	Снижена способность к обучаемости, познавательная деятельность у детей, страдающих ДЖ в младенчестве

Разнообразие клинических проявлений ЖДС и отсутствие патогномоничных признаков заболевания создают определенные сложности, в связи с чем лабораторные исследования приобретают решающее значение в постановке диагноза.

Состояние «красного пула» характеризуется комплексом лабораторных показателей клинического анализа периферической крови: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов, морфология эритроцитов, количество ретикулоцитов. Количество эритроцитов (RBC) в начальной стадии заболевания чаще повышено, а при прогрессировании железодефицита и снижении эффективности эритропоэза количество эритроцитов и ретикулоцитов снижается и вновь повышается при назначении препаратов железа. Нормальные пределы колебаний количества эритроцитов представлены

в таблице 6.

Таблица 6

## Количество эритроцитов в крови у детей

Возраст	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$
Дети в возрасте до 6 лет	3,66 $\pm$ 5,08
Мальчики 7 лет и старше	4,00 $\pm$ 5,12
Девочки 7 лет и старше	3,99 $\pm$ 4,41

Согласно рекомендациям ВОЗ (DeMaeyer E.M. et al., 1989), нижней границей нормы для уровня гемоглобина капиллярной крови следует считать 110 г/л у детей в возрасте до 6 лет и 120 г/л у детей старше 6 лет.

В таблице 7 представлены сводные данные значений Нб, которые являются критериями лабораторной диагностики анемии для детей различного возраста.

Таблица 7

## Лабораторные критерии анемии (содержание гемоглобина в крови) (ВОЗ (DeMaeyer E.M. et al., 1989))

Возраст детей	Уровень гемоглобина, г/л
0-14 дней	<145
15-28 дней	<120
1 мес. - 6 лет	<110
6-14 лет	<120

В зависимости от уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести ЖДА (табл.8).

Таблица 8

## Степени тяжести железодефицитной анемии

Степень тяжести	Уровень гемоглобина, г/л
Легкая	<110
Средней тяжести	<90
Тяжелая	<70

Цветной показатель (ЦП) отражает относительное содержание гемоглобина в эритроцитах. Нормальные значения цветного показателя — 0,85-1,05. Коэффициент вариабельности эритроцитов по объему (RDW), являясь показателем анизоцитоза, повышается на ранней стадии дефицита железа. Средний объем эритроцитов (MCV) — характерный показатель ЖДС, но темпы его снижения более медленные по сравнению со скоростью изменения MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците). Характерным для ЖДС является снижение показателя MCHC (средняя концентрация гемоглобина в



эритроците).

Последовательность изменений гематологических показателей при ЖДС по стадиям представлена в таблице 9.

Обмен железа в организме характеризуют показатели транспортного фонда железа и показатели запасов железа.

Таблица 9

Динамика эритроцитарных индексов при различных стадиях  
железодефицитных состояний (M. Domellof et al., 2001)

Стадия гипосидероза	Запасы железа	RDW	MCV	НЬ
Гипоферремическая*	снижены	N	N	N
Гетерогенная*	снижены	увеличена	N	N
Микроцитарная*	снижены	увеличена	снижен	N
Анемическая	снижены	увеличена	снижен	снижен

\* - 3 стадии латентного дефицита железа.

*Транспортный фонд железа* определяют на основании значений следующих показателей: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ).

*Сывороточное железо (СЖ)* — биохимический лабораторный показатель, отражающий количество негемового железа, находящегося в сыворотке в составе трансферрина и ферритина. Условно можно считать, что СЖ соответствует количеству железа, связанного с трансферрином. Уровень СЖ — нестабильный показатель, меняющийся в течение суток (по биологическому ритму) и в зависимости от диеты.

Возрастные нормативные значения СЖ составляют у новорожденных 5,0-19,3 мкмоль/л, у детей в возрасте старше 1 мес. — 10,6-33,6 мкмоль/л.

*Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)* — биохимический лабораторный показатель, характеризующий общее количество железа, которое может связаться с имеющимся в плазме трансферрином. Косвенно отражает количество трансферрина в плазме. Нормальные значения ОЖСС — 40,6-62,5 мкмоль/л.

*Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС)* — производный показатель, отражающий математическую разницу между значениями ОЖСС и СЖ:

$$ЛЖСС = ОЖСС - СЖ.$$

ЛЖСС косвенно отражает количество свободного трансферрина. В норме значения ЛЖСС не должны быть меньше 47 мкмоль/л.

*Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ)* — производный показатель, отражающий удельный вес СЖ от ОЖСС:

$$КНТ = (СЖ : ОЖСС) \times 100 \%$$

В норме значения КНТ не должны быть менее 16%. При падении показателя ниже нормативных значений эффективный эритропоэз невозможен, что сопровождается эритроцито- и ретикулоцитопенией.

**Ферритин сыворотки (СФ)** — используется для характеристики состояния запасов железа в организме, так как между ними была установлена достоверная прямая взаимосвязь. Определение уровня ферритина сыворотки — один из наиболее оптимальных методов оценки содержания запасов железа.

В таблице 10 представлены возрастные значения сывороточного ферритина у здоровых детей.

Таблица 10

Возрастные показатели сывороточного ферритина

Возраст детей	Ферритин сыворотки, мкг/л
0-14 дней	200-400
0-28 дней	175
3 мес.	146
6 мес.	51
9 мес.	37
1 год	30-32
10 лет	34
14 лет	36

Независимо от возраста, критерием истощения тканевых запасов железа считается уровень сывороточного ферритина ниже 10-12 мкг/л (DeMaeyer E.M. et al., 1989).

Однако диагностическая значимость этого показателя снижается при воспалительных процессах в организме, так как СФ является также белком острой фазы воспаления, его повышение отмечается при воспалении, инфекциях, а также при заболеваниях печени и неопластических процессах. Менее вариабельным на фоне инфекции или воспаления является уровень концентрации трансферриновых рецепторов (TfR). Данный показатель предложен в качестве диагностического теста для определения ЖДС и состояния эритропоэза.

Таблица 11

Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей (WHO, 1989)

Показатель		Норма	Латентный дефицит железа	Анемия железодефицитная
Гемоглобин, г/л:	до 6 лет	>110	>110	<110
	старше 6 лет	>120	>120	<120
Цветной показатель		0,86-1,05	0,86-1,05	<0,86

MCH, пг*	27-31	27-31	<27
MCHC, г/л**	32-36	32-36	<32
RDW, %	14,5	>14,5	>14,5
MCV, фЛ	80-94	80-94	<80-94
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,6-33,6	<14	<14
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	40,6-62,5	>63	>63
Латентная железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	<47	>47	>47
% насыщения трансферрина, %	>17	>17	<15-16
Ферритин сыворотки, мкг/л	>12	<12	<12

\* MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците.

\*\* MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Критерием диагностики латентного дефицита железа является снижение показателей транспортного фонда железа (СЖ, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ) без лабораторных признаков анемии (т. е. при значениях гемоглобина: не ниже 110 у детей до 6 лет и 120 г/л у более старших детей). Для уточнения характера и причин снижения гемоглобина, а также корректной трактовки отмеченных изменений необходимо выполнять клинический («развернутый») анализ крови. При этом в обязательном порядке должно исследоваться содержание ретикулоцитов и тромбоцитов. Снижение уровня гемоглобина следует считать проявлением железодефицитной анемии только в том случае, если при нормальном уровне ретикулоцитов выявляются гипохромия (морфологически и по цветовым индексам) и снижение транспортного фонда железа.

Снижение транспортного фонда железа характеризуется повышением общей железосвязывающей способности сыворотки выше 63 мкмоль/л, повышением латентной железосвязывающей способности сыворотки выше 47 мкмоль/л, снижением сывороточного железа менее 14 мкмоль/л, снижением процента насыщения трансферрина до 17-15%.

### **Основные принципы лечения железодефицитных состояний**

Целью терапии ЖДС является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме.

Добиться этого можно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДС и одновременном возмещении дефицита железа в организме. Основные принципы лечения железодефицитных анемий (Идельсон Л.И., 1981):

- возмещение дефицита железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно;
- терапия должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема, что объясняется следующими положениями:
  - пероральный прием препаратов Fe, в отличие от парентерального, крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам;
  - пероральный прием препаратов Fe, даже при неправильно установленном диагнозе и при ошибочной трактовке анемии как

железодефицитной, не приводит к развитию гемосидероза;

- пероральный прием препаратов Fe повышает уровень гемоглобина только на 2-4 дня позже, чем при парентеральном введении;

- парентеральное введение препаратов железа показано лишь по специальным показаниям (синдром нарушенного кишечного всасывания, состояние после обширной резекции тонкой кишки).

- парентеральные препараты при лечении ЖДА должны использоваться только по строгим показаниям и только в тех случаях, когда нельзя применить пероральные.
- лечение не должно прекращаться после нормализации уровня гемоглобина;
- гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только строго по жизненным показаниям (табл.12):

Таблица 12

Критический уровень гемоглобина, при котором требуется гемотрансфузия по жизненным показаниям (Шабалов Н.П., 2002)

Возраст, клинические проявления	Уровень гемоглобина, г/л
<i>1-е сутки жизни</i>	<b>&lt;130</b>
<i>2-6-е сутки жизни:</i>	
• тяжелые дыхательные нарушения;	<b>&lt;130</b>
• тяжелые нарушения гемодинамики;	<b>&lt;110-120</b>
• без нарушения дыхания и сердечно-сосудистой деятельности	<b>&lt;100</b>
<i>7-28-е сутки жизни:</i>	
• с нарушениями дыхания и сердечно-сосудистой деятельности;	<b>&lt;100</b>
• без нарушения дыхания и сердечно-сосудистой деятельности	<b>&lt;80</b>
<i>Старше 1 месяца</i>	<b>&lt;60</b>

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность лечения, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений в ходе проводимой терапии, особенно в педиатрической практике. *Существуют определенные требования к препаратам железа для приема внутрь, применяемым в детской практике:* достаточная биодоступность, высокая безопасность, хорошие органолептические характеристики, различные лекарственные формы, удобные для пациентов всех возрастов, комплаентность (удобство применения).

В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы: *ионные железосодержащие препараты* (солевые, полисахаридные соединения

железа); неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксидполимальтозным комплексом трехвалентного железа.

После выбора железосодержащего препарата и способа его применения необходимо определить ежедневную суточную дозу лекарственного средства и кратность приема.

Дозы элементарного железа для лечения ЖДС у детей и продолжительность курсов лечения представлены в табл.13.

Рекомендуемые дозы двухвалентного железа рассчитаны на основе данных, свидетельствующих о том, что всасывается лишь 10-15% поступающего в организм железа.

Препараты железа (III) — гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) — могут использоваться у детей разного возраста с ЖДА в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут.

При латентном дефиците все препараты железа используются в профилактической дозе: для детей до 3 лет — 1,5 мг/кг/сут; для детей старше 3 лет — 1/2 суточной терапевтической дозы.

Таблица 13

Дозы элементарного железа и продолжительность курсов лечения ЖДС у детей

Степень дефицита железа (ДЖ)	Возраст, лет	Базисная терапия		Курс реабилитации	
		доза ЛС	длительность, нед.	доза ЛС	длительность, нед. ;
Латентный ДЖ	до 3-5	1,5-3 мг/кг/сут	4-8	—	—
	>5	40-60 мг/сут			
Железодефицитная анемия					
I степень	до 3-5	5-6 мг/кг/сут	6-8	2-3	3-4
	>5	50-150 мг/сут		40-60	
II степень	до 3-5	5-6 мг/кг/сут	8-10	2-3	4-6
	>5	50-200 мг/сут		40-60	
III степень	до 3-5	5-6 мг/кг/сут	10-12	2-3	4-8
	>5	50-200 мг/сут		40-60	

Известно, что лечение солевыми препаратами двухвалентного железа часто сопровождается расстройствами стула, в связи с чем, терапию указанными препаратами необходимо начинать с дозы, равной 1/4—1/2 от расчетной терапевтической с последующим постепенным достижением полной дозы в течение 7-14 дней. Темп «наращивания» дозы до терапевтической зависит как от выраженности дефицита железа, так и от состояния желудочно-

кишечного тракта и индивидуальной переносимости препарата.

Солевые препараты железа рекомендуют назначать за 1 ч до приема пищи, учитывая, что в просвете кишечника они взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, затрудняющими абсорбцию железа. Важно отметить, что использование препаратов Fe (III) — ГПК не требует применения методики постепенного наращивания дозы и не зависит от ингибирующего влияния пищевого фактора. Препараты этой группы назначаются сразу в терапевтической дозе.

Терапевтический эффект при пероральном приеме железа проявляется постепенно. Вначале отмечается улучшение клинического состояния, и лишь спустя некоторое время происходит нормализация гемоглобина. Первым положительным клиническим признаком, появляющимся при лечении препаратами железа, является исчезновение или уменьшение мышечной слабости. Последнее обусловлено тем, что железо входит в состав ферментов, участвующих в сокращении миофибрилл. На 10-12-й день от начала лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови. Повышение гемоглобина может быть постепенным либо скачкообразным.

Чаще всего начало подъема уровня гемоглобина происходит на 3-4-й неделе от начала терапии. Как показали многочисленные исследования, исчезновение клинических проявлений заболевания отмечается к 1-2 мес. терапии, а преодоление тканевой сидеропении — от 3 до 6 мес. лечения. Суточная доза элементарного железа после нормализации уровня гемоглобина должна соответствовать 1/2 терапевтической дозы. Раннее прекращение лечения препаратами железа, как правило, приводит к рецидивам ЖДА.

Длительность основного курса лечения препаратами железа составляет 6-10 недель в зависимости от степени тяжести выявленной железодефицитной анемии. Продолжительность профилактического курса препаратами железа с целью создания депо железа в организме составляет: при анемии легкой степени — 1,5-2 мес., при анемии средней степени — 2 мес., при анемии тяжелой степени — 2,5-3 мес.

*Критериями эффективности лечения препаратами железа являются появление ретикулоцитарного криза на 7-10-й день лечения, прирост уровня гемоглобина — 10 г/л в неделю и полная нормализация клинико-лабораторных показателей к концу курса лечения. Рефрактерность ЖДА обусловлена неадекватностью назначаемой терапии или анемией, не связанной с дефицитом железа.*

Побочные и нежелательные явления при пероральной ферротерапии железодефицитной анемии суммированы в таблице 14 и в основном связаны с превышением рекомендуемых доз.

Таблица 14

Возможные побочные и нежелательные эффекты железосодержащих препаратов при разных способах введения

Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	-	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмии	-	+
Гематурия	-	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	-	+
Абсцесс в месте введения	-	+
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	-
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	-	+
Гемосидероз	-	+

**Профилактика железодефицитных состояний.** Имеется очень много показаний для профилактического назначения железа (30-дневными курсами по несколько раз в год). Сформулированные ВОЗ еще в 70-е годы, они не потеряли актуальности и сегодня. Препараты железа с целью предупреждения и лечения латентного железодефицита должны принимать:

1. Дети и женщины, проживающие в условиях жаркого климата, поскольку с повышенной потливостью заметно теряется так плохо усвояемое железо. В этой обстановке более интенсивно слущивается кожный эпителий, являющийся значительным депозитарием железа.

2. Дети и взрослые, имеющие пониженный аппетит и соответственно уменьшение употребляющей пищу — основной источник поступления железа.

3. Много рожавшие женщины, у которых запасы железа исчерпываются от родов к родам, или женщины, рождающие повторно менее, чем через три года.

4. Беременные женщины в течение всего гестационного периода и лактации должны принимать не более 30—60 мг элементарного железа и сутки. Свидетельств об интоксикациях или отложениях железа в виде гемосидероза в этих случаях не имеется.

5. В предупредительной ферротерапии нуждаются женщины, менструирующие более пяти суток, обильно менструирующие (независимо от продолжительности), а также женщины с признаками латентного железодефицита. Профилактика проводится за 5-7 дней до ожидаемого срока менструации, в течение всего периода и 5-7 дней после окончания. Однако следует помнить, что это — паллиатив. Такой терапией можно воспользоваться временно (6-8 месяцев), до выяснения точных причин обильных менструаций.

6. Препараты железа должны принимать все недоношенные дети, у которых малое поступление его с пищей и специфические физиологические

особенности закономерно приводят к развитию ЖДА в возрасте 2,5-3 месяцев.

7. Жители тех геобиологических провинций, почва которых особенно бедна содержанием железа.

8. Лица с кишечным лямблиозом и другими паразитозами.

9. Девочки-подростки в период интенсивного роста и становления менструального цикла.

10. Постоянные жители и особенно дети из высокогорных регионов, у которых интенсивность оборота железа в организме и исчерпание его запасов почти в два раза выше, чем у живущих в равнинных условиях.

11. Жители сельских местностей, которые в своей трудовой деятельности недавно использовали или еще используют пестициды, дефолианты.

12. Работницы животноводческих ферм, испытывающие постоянную аммиачную или метаноловую интоксикацию, нарушающую баланс железа в организме.

13. Активные доноры.

14. Лица, перенесшие обширную резекцию тонкого кишечника.

На основании проведенных нами исследований у здоровых детей 6-9 лет, проживающих как в городе Киеве, так и в сельской местности Черкасской области, была выявлена в 53-58% латентная сидеропения и установлено, что одной из причин данного дефицита является несбалансированное питание, которое не удовлетворяет потребности детей в биотиках. Так, анализ суточных рационов показал, что потребность в железе удовлетворяется лишь на 61%, что касается и других микроэлементов: маленькие украинцы получают в сутки только 24% цинка, 32% меди, 77% магния.

Состояние обеспечения детей железом с продуктами питания, в зависимости от места проживания, приведены в таблице 15.

Таблица 15

Обеспеченность суточного рациона железом детей младшего школьного возраста

Показатель	Нормативные значения	Значения показателя в зависимости от места проживания					
		г.Киев			Черкасская область		
		M±m	Min	Max	M±m	Min	Max
Fe, мг	12	5,17±3,06	2,23	8,47	5,77±1,73	2,44	14,67

С целью коррекции выявленного дефицита детям было назначено рациональное питание и медикаментозная терапия препаратом "Ферумбо" (трехвалентное железо в комплексе с полимальтозой), производства ЗАО НПЦ "Борщаговский химико-фармацевтический завод".

Как видно из таблицы 16, у обследованных детей имеет место снижение активности Fe-содержащих ферментов, что свидетельствует не только о затруднении адаптации, но и процессов непосредственной детоксикации. Так, каталаза и супероксиддисмутаза обеспечивают не только защиту клеток от оксидантного стресса, но и участвуют в непосредственном катализе окислительно-восстановительных реакций. В этом плане интерес вызывает



повышение уровня каталазы, которая содержит 4 атома железа на молекулу энзима. То есть, трехвалентное железо, содержащееся в "Ферумбо" покрывает потребность в нем не только трансферрина, который переносит исключительно  $\text{Fe}^{3+}$ , а не  $\text{Fe}^{2+}$ , и активность которого достоверно повышается, но может использоваться организмом в других процессах, не связанных с анемией. Так, лигандные комплексы трехвалентного железа стабилизируют геном, хотя адекватное усвоение железа нуждается в ионе меди.

Таблица 16

Уровень феррокинетических показателей и некоторых металлоэнзимов в крови у детей младшего школьного возраста с латентной сидеропенией до и после приема препарата

Показатель	До лечения	После лечения	Нормативные границы
Железо (Fe) мкмоль/л	11,08±1,52	(24,2±3,08)*	14,2-30,8
Каталаза, (нмоль/мин./г.белка)	70,16 ± 6,41	(114,58±7,32)*	115,41±9,30
Супероксиддисмутаза, (усл.ед.)	2,01 ± 0,50	3,12±0,63	3,57±0,37
Трансферин (ΔЕ)	1,10 ± 0,03	(1,69±0,01)*	1,69±0,15
МДА цельной крови, мкмоль/л	2,54±0,03	(2,01±0,02)*	1,99±0,02

Примечание: \* - разница достоверна между показателями до и после коррекции ( $p<0,05$ )

Как и другие исследователи, мы заметили выраженное влияние препарата на систему гемопоеза, в первую очередь - на состояние красной ветки крови (таблица 17). Причем, достоверное повышение уровня гемоглобина и количества эритроцитов соответствовало повышению активности трансферрина. Следует подчеркнуть, что в процессе исследования, по показателям гемограммы, группа детей была вариабельной. У 18% детей до коррекции показатели красной крови находились на нижней границе нормы, а у 5% детей отмечался анизоцитоз. После коррекции, все эти явления исчезли. В целом же, повышение уровня гемоглобина произошло у 93% детей основной группы.

Таблица 17

Показатели периферической крови у детей младшего школьного возраста под влиянием коррекции

Показатель	До коррекции	После коррекции
Нб, г/л	112,25±7,66	(134,50±6,35)*
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,02±0,31	(4,36±0,15)*
Лейкоциты, $10^9/л$	5,63±0,84	5,84±0,90
СОЭ, мм/час.	12,75±1,59	(6,25±1,0)*
Тромбоциты, $10^9/л$	211,56±45,63	221,25±27,78
Палочкоядерные, %	4,44±1,33	(2,19±0,55)*
Сегментоядерные, %	43,65±7,43	47,31±6,27
Лимфоциты, %	40,25±6,40	42,75±6,05

Эозинофилы, %	4,88±2,09	4,19±1,91
Моноциты, %	6,69±2,89	(3,81±1,33)*
Нейтрофилы с токсической зернистостью, %	7,85±2,14	(4,00±1,31)*

Примечание: \* - разница достоверна между показателями до та после коррекции ( $p<0,05$ )

Кроме того, после курса коррекции значительно снизился показатель токсической зернистости нейтрофилов, нормализовались показатели лейкоцитарной формулы, свидетельствующие о нормализующем действии "Ферумбо" на гемичное звено адаптации у детей младшего школьного возраста.

Под влиянием препарата, у всех детей повысилась физическая работоспособность, существенно уменьшились жалобы, характерные для астенического синдрома, что можно связать с улучшением процессов оксидации и гемопоэза.

Таким образом, данные литературы и собственных наблюдений свидетельствуют о том, что и у здоровых детей младшего школьного возраста существует пищевой дефицит железа, который следует расценивать как преморбидное состояние и в первую очередь корректировать рациональным питанием, которое включает продукты животного происхождения с высоким содержанием железа в виде гема (язык говяжий, говядина, мясо кролика, индейки). В печени железо содержится в виде ферритина и гемосидерина. Следует помнить, что фрукты и овощи повышают всасывание железа, а соевый белок, фитаты, полифенолы, содержащиеся в чае, орехах, бобовых препятствуют его усвоению. При этом, пищевой дефицит железа у детей сопровождается дисбалансом металлоэнзимов, в состав которых он входит, что способствует процессам биохимической дезадаптации и развитием пре- и латентных ЖДС.

С точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа нельзя считать оправданными рекомендации по коррекции ЖДС только с помощью диеты. Однако, медикаментозная терапия ЖДС должна проводиться на основе правильно организованного питания.

## РОЛЬ ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

Квашнина Л.В.

*ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины"*

Остеопороз ещё 10-15 назад считался недетским заболеванием и, если встречался, носил вторичный характер, как правило, после применения ряда лекарственных средств, в основном кортикостероидов. В настоящее время, по данным Научного центра здоровья детей РАМН (Л.А.Щеплягина, 2000) снижение плотности костной массы отмечается у каждого третьего ребенка при сниженной мышечной массе, ускоренным темпом роста, частыми повторными травмами.

Детский и подростковый возраст особенно привлекает внимание потому, что у детей процессы роста сочетаются с положительным балансом костной ткани. Накопление кальция в костях скелета является необходимым условием для увеличения (роста) костей. Так, с 5 до 16 лет костная минеральная плотность (BMD) возрастает в 3 раза, а с 10 до 16 лет – на 34,6–39,7% (рис. 1). К 18 годам во многих участках скелета минеральная костная плотность приближается к пиковой костной массе.

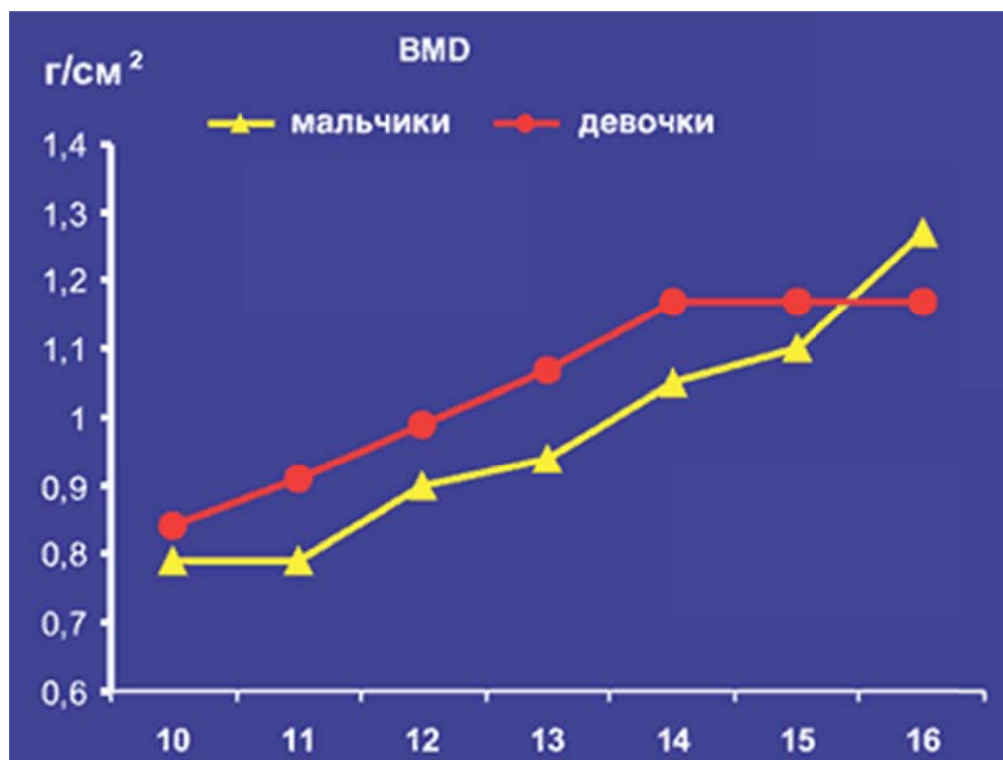


Рис. 1. Прибавка костной минеральной плотности у детей с 10 до 16 лет

Значительная распространенность факторов риска снижения костной массы в детском возрасте все больше убеждает в том, что остеопороз может

формироваться в детстве. По существующим классификациям выделяют первичный и вторичный остеопороз. Однако не учитывается широкая распространенность остеопении у здоровых детей.

В то же время есть данные о значительной частоте встречаемости остеопении у детей, особенно подросткового возраста.

По данным Е.Е. Михайлова (2003 г.), частота остеопении у лиц 15–18 лет составляет 44% (DEXA –L2–L4) по данным Л.А.Щеплягиной и Т.Ю.Моисеевой (2004), эти цифры у детей 11–16 лет колеблются от 29 до 59,2% (DEXA –L2–L4).

По данным УЗИ (Omnisense 7000) у детей 6–16 лет частота остеопороза в костях предплечья и голени составляет 49,5%.

Эпидемиология переломов также свидетельствует о том, что максимум переломов приходится на 5-7, 13-14 лет и может быть обусловлен значительным увеличением длины тела на фоне недостаточного накопления возрастной костной массы. Кроме того, в последнее время участились случаи диагностики остеопороза у детей, как симптома различных заболеваний, что позволяет считать детей с хронической патологией группой высокого риска развития остеопороза.

Многие заболевания костной ткани, к которым прежде всего относят остеомалацию и остеопороз, связаны с нарушением обмена веществ.

Остеомалация проявляется нарушением процесса минерализации формирующегося костного вещества (остеоида) без существенного изменения уровня белкового синтеза. Заболевание сопровождается размягчением костей, которые становятся менее плотными и легко деформируются из-за неспособности противостоять повышенной механической нагрузке. Клинико-рентгенологически эти изменения характеризуются истончением слоя компактной костной ткани и трабекул губчатой, их rarefикацией и осевыми искривлениями конечностей. Биохимически это проявляется понижением в сыворотке крови содержания кальция, фосфора, активацией щелочной фосфатазы и снижением уровня 25-гидроксиколекальциферола (25ОНD<sub>3</sub>). Остеомалация — наиболее часто встречающееся заболевание костной ткани, которое необходимо отличать от остеопороза.

Остеомалация у детей — это рахит, который в большинстве случаев развивается из-за недостаточности витамина D, минеральных компонентов и белка и сравнительно легко излечивается. Исключением являются наследственные формы остеомалации, которые не поддаются быстрому излечению.

Экспертами ВОЗ остеопороз определен как системное заболевание, характеризующееся снижением массы костей, нарушением

микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости кости и повышению риска возникновения переломов (рис.2). В структуре неинфекционных заболеваний остеопороз занимает третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Поскольку остеопороз имеет полиэтиологическую природу, факторы, способствующие его развитию, весьма многочисленны. Существует несколько вариантов классификации остеопороза. Однако независимо от формы остеопороза, в основе его лежит нарушение равновесия между активностью остеобластов и остеокластов в физиологическом ремоделировании костной ткани, возникающее в результате дефицита восполнения костной ткани.

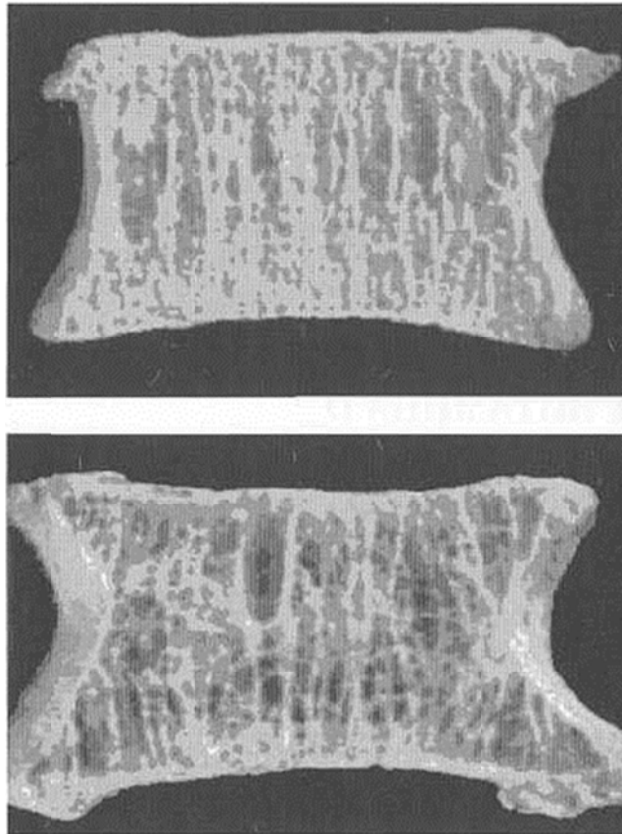


Рисунок 2. Нормальная (вверху) и остеопоротически измененная (внизу) структура тел позвонков

Важным звеном в патогенезе остеопороза является недостаток потребления кальция с пищей или недостаточная абсорбция его в кишечнике, что приводит к отрицательному балансу кальция в организме (рис.3). Нарушение баланса кальция определяется многими факторами, и в первую очередь снижением его биодоступности. Потребность в кальции меняется в зависимости от возраста (табл. 1).



Рисунок 3. Роль дефицита витамина D и кальция в развитии остеопороза (Van der Sluis I.M., 2001).

Таблица 1

Суточная потребность в кальции в зависимости от возраста

Национальная академия наук США		Национальный институт здоровья США	
возрастная группа	потребность в кальции, мг	возрастная группа	потребность в кальции, мг
До 6 мес	210	До 6 мес	400
6 мес-1 год	270	6 мес-1 год	600
1-3 года	500	1 год-10 лет	800-1200
4 года-8 лет	800	11 лет-24 года	1200-1500
9-18 лет	1300	25-50 лет	1000
19-30 лет	1000	51-64 года	1000
31 год-50 лет	1000	65 лет и старше	1500
51 год и старше	1200	Беременные и кормящие	1200-1500
Беременные и кормящие			
14-18 лет	1300		
19-50 лет	1000		

Основными источниками кальция являются молоко, рыбные продукты, лесные орехи, цветная и морская капуста. Сопоставление суточной потребности организма человека в кальции с его реальным содержанием в пищевом рационе свидетельствует о том, что организм недополучает в сутки до 400 мг кальция. Эта доза была рекомендована экспертами ВОЗ как дополнительная суточная доза. Оптимальный метод увеличения потребления кальция — ввести в рацион питания продукты с богатым содержанием кальция: молоко, твердый сыр, творог (два стакана молока содержат 600 мг кальция, 100 г твердого сыра — 600-1000 мг).

Содержание кальция и витамина D в продуктах питания представлено в таблицах 2, 3.

Адекватность утилизации кальция зависит от обеспеченности витамином D. Многочисленными исследованиями доказана чрезвычайная важность кальция не только для костной системы, но и для других органов и систем организма: мышц, системы свертывания крови, нервной системы, желез внутренней секреции и др. Кальций выполняет важную структурную роль, образуя вместе с фосфором минеральную основу костной ткани.

Таблица 2

## Пищевые источники кальция (Robert Zindsay)

Продукт	Содержание кальция, мг/100 г продукта
Молозиво (1-5-й день)	48
Переходное молоко (6-14-й день)	46
Зрелое молоко (после 15 дней)	34
Молоко коровье:	
обезжиренное	120
с низким содержанием жира	115
жирность 3%	115
Сливки	114
Кефир	107
Простокваша	106
Сыр:	
твердый	600-1000
плавленый	300
сырок	80-95
Сметана	100
Йогурт	
обезжиренный	196
с низким содержанием жира	178
Мороженное	108
Продукты моря:	
сардины с косточками	442
вяленая рыба с косточками	3000
лосось (консервы)	198
креветки (консервы)	114
омары	65
рыба отварная	20-30
Соя, бобы	257
Фасоль	40-105

Говядина	10-30
Яйца	54
Шоколад	60-200
Овощи:	
салат-латук	82
брокколи	136
селера	240
лук-порей	60
петрушка	245
картошка	13
томаты	10
капуста белокочанная	54
Орехи:	
миндаль	254
арахис	70
лесные	290
грецкие	83
Хлеб ржаний	60
Хлеб пшеничный	30

Таблица 3

## Содержание витамина D в пищевых продуктах

Продукты питания	Содержание витамина Д, МЕ/100 г
Треска	85
Жир печени трески	1000
Говядина	13
Печень сырая:	
• Говяжья	8-40
• Телячья	0-15
• Свиная	40
• Баранья	20
• Куриная	50-60
Масло сливочное	35
Сливки	50
Яичный желток	25
Молоко коровье	0,3-0,4
Сыр	12
Растительное масло	9
Капуста	0,2
Свекла	0,2

На клеточном уровне выделяют 7 основных физиологических процессов, развитие которых зависит от внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  :



- двигательная активность клеток (мышечное сокращение, амебоидное движение и др.);
- возбудимость клеток, способность к генерации электрического потенциала действия (мышечный тонус, биение сердца, нервный импульс, фоторецепция);
- освобождение веществ, синтезированных в клетке (секреция гормонов и нейротрансмиттеров);
- включение в клетку частичек или растворимых веществ путем везикуляции;
- внутриклеточный метаболизм (продукция глюкозы, липолиз и др.);
- репродукция клеток (оплодотворение и митозы яйцеклеток, подвижность сперматозоидов);
- регуляция транспортной функции мембран.

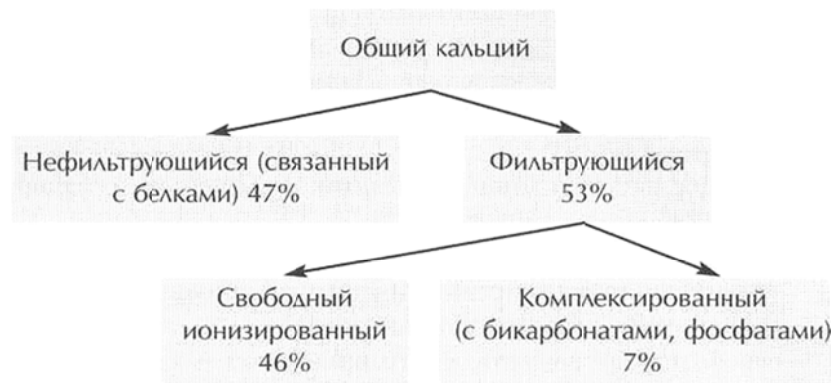
В мембранах ионы  $\text{Ca}^{2+}$  связываются с отрицательно заряженными группами фосфолипидов, белков, углеводов, которые расположены на поверхности мембран.

Изменение концентрации кальция оказывает влияние на конформацию молекулярных комплексов мембран: меняются их электростатический потенциал, возбудимость, проводимость и проницаемость, от которых зависят процессы жизнедеятельности организма.

Таким образом, D-гиповитаминоз и нарушение минерального обмена в организме могут быть причиной полисистемных заболеваний, в том числе заболеваний костной системы.

Основным депо кальция в организме являются кости. В организме взрослого человека содержится примерно 25 000 ммоль кальция, 99% из этого количества находится в костной ткани. Во внеклеточной жидкости содержится не более 22,5 ммоль кальция, при этом 9 ммоль — в сыворотке крови. Между костной тканью и внеклеточной жидкостью непрерывно осуществляется обмен кальция (в течение суток обменивается приблизительно 500 ммоль). Уровень кальция в сыворотке крови, в норме составляющий 2,25-2,75 ммоль/л — это одна из наиболее постоянных и тщательно контролируемых организмом констант.

Кальций сыворотки крови не является однородным. Он распределяется на несколько фракций (рис. 4).



**Рис. 4.** Распределение кальция в сыворотке крови по фракциям

Физиологической активностью обладает не весь кальций плазмы, а только ионизированная его форма, на долю которой приходится меньше 1 % общего содержания кальция в организме. Уровень кальция в сыворотке крови зависит от взаимодействия процессов всасывания кальция в кишечнике, реабсорбции в почках, минерализации и деминерализации костной ткани. Одним из регуляторов кальциевого обмена является витамин D.

В пищевых продуктах кальций находится в комплексах с белками, липидами, органическими кислотами, а также в составе минеральных солей. Освобождение кальция из его комплексов с органическими и минеральными компонентами пищи осуществляется в желудке под воздействием протеолитических ферментов и соляной кислоты. Углекислые и фосфорнокислые соли в кислой среде диссоциируют и кальций в ионизированной форме или в комплексе с растворимыми хелатами поступает в двенадцатиперстную кишку. У человека и большинства млекопитающих всасывание кальция происходит в тонкой кишке, но наибольшая эффективность этого процесса (в расчете на единицу длины) характерна для двенадцатиперстной кишки, хотя в связи с большей протяженностью следующих отделов кишечника и более длительного пребывания в них химуса общее количество всосавшегося кальция больше.

Существенную роль в процессе всасывания кальция в тонкой кишке играет желчь, которая как активно-поверхностное вещество увеличивает растворимость солей кальция, переводя их в минеральную форму, что увеличивает контакт ионов  $\text{Ca}^{2+}$  со всасывательной поверхностью эпителия.

Процесс транспорта кальция через энтероциты в кровь обеспечивается различными механизмами и осуществляется в 3 этапа:

- вход через апикальную мембрану щеточной каймы;
- его транспорт через цитоплазму от апикального к базальному полюсам клетки;

— выход из клетки через мембрану в кровяное русло.

Ионы кальция, поступающие из полости кишечника, концентрируются на апикальной мембране энтероцитов в зоне гликокаликса и щеточной каймы. Это приводит к созданию высокого электрохимического градиента между внешней поверхностью клетки и внутренней поверхностью мембраны, что создает возможность пассивной диффузии катиона через мембрану в цитоплазму клетки, в которой локализован цитоплазматический кальцийсвязывающий белок кальбиндин (CaCB).

CaCB транспортирует кальций через цитоплазму к базолатеральной зоне клетки. Выход кальция из клетки осуществляется под действием  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы.

Транспорт кальция через цитоплазму с помощью CaCB регулируется активным метаболитом витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферолом ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ).

Показано, что при реализации своего действия на клетку  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует синтез специфического кальцийсвязывающего белка с высокой степенью корреляции между количеством этого белка в клетках и скоростью всасывания кальция.

Местом функционирования CaCB служит цитоплазма, в которой белок играет роль переносчика кальция от апикального полюса клетки к базальному.

Другим вероятным механизмом, осуществляющим транспорт кальция внутри клеток, является участие в этом процессе кальмодулина. Этот транспортный белок был обнаружен не только в мембране энтероцитов, но и в цитоплазме клеток, хотя прямое участие его в цитоплазматическом переносе кальция оспаривается. Высказывается предположение, что кальмодулин осуществляет свое действие по механизму фосфорилирования / дефосфорилирования. Кроме вышеперечисленных в литературе описаны возможности переноса кальция негеномным путем.

В опытах *in vivo* и на перфузируемой двенадцатиперстной кишке отмечается ускорение переноса кальция через стенку кишки, в результате чего всасывание кальция возрастает. Полагают, что первичное влияние витамина D на данный процесс на генетическом уровне не опосредован, а осуществляется за счет индукции синтеза специфических белков. Считают, что витамин D и его метаболиты обладают прямым и быстрым эффектом на транспорт кальция, выражающемся в изменении структуры липидных компонентов мембран. Полагают, что эти изменения играют важную роль в стимуляции транспорта кальция в тонкой кишке.

Дефицит витамина D в организме нарушает всасывание кальция, что приводит к кальциевой недостаточности даже при полной обеспеченности организма минеральными веществами.

Введение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при D-гиповитаминозе усиливает всасывание кальция из изолированного участка тонкой кишки *in situ* на 39% и увеличивает активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы на 29%. Дозозависимое поглощение кальция показано и на инкубируемых *in vitro* изолированных клетках эпителия двенадцатиперстной кишки. Так, достоверная стимуляция поглощения кальция наблюдается при концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$   $10^{-15}$  М, достигает максимума при его концентрации  $10^{-3}$  М и снижается при дальнейшем повышении уровня дигидроксиметаболита.

Помимо усиления транспорта кальция, было установлено стимулирующее действие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на активный транспорт фосфора, зависимый от концентрации Na. Введение в культуру кишечных клеток эмбриона цыплят актиномицина или циклогексимида снижает активный транспорт фосфора, что подтверждает вероятность действия гормона опосредованно через модуляцию синтеза белков, участвующих в этом процессе.

Наряду с этим установлено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  оказывает прямое и быстрое активизирующее действие на транспорт фосфора в тонкой кишке. Так, в экспериментах с перфузией петли двенадцатиперстной кишки крыс достоверная стимуляция всасывания фосфора наблюдалась уже через 15 мин после добавления в перфузат  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Действие витамина D на транспорт фосфора проявляется и посредством его влияния на изофермент щелочной фосфатазы кишечника, катализирующего отщепление фосфора из органических соединений. Витамин D стимулирует активность щелочной фосфатазы двумя биохимическими механизмами: регуляцией активности фермента, что связано с перестройкой липидной фазы мембран энтероцитов, и индукцией биосинтеза новых молекул ферментативного белка.

Почки являются еще одним органом, в котором путем взаимодействия со специфическим для этого гормона рецептором осуществляется регуляция минерального гомеостаза в организме. Кроме того, почки являются органом, в котором происходит модификация малоактивного 25-гидрохолекальциферола ( $25\text{OHD}_3$ ) в гормонально-активные формы —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Данные литературы, представляющие действие витамина D на регуляцию реабсорбции кальция в почках, достаточно противоречивы. Одни авторы считают, что витамин D снижает кальциурию, другие же придерживаются противоположной точки зрения. Однако установлено, что при D-гиповитаминозе витамин  $\text{D}_3$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  существенно повышают реабсорбцию кальция в почечных канальцах, тогда как  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  такой способностью не обладает. Показано, что стимулирующее действие на этот

процесс  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  реализуется через кальцийсвязывающий белок, который синтезируется в клетках почек в ответ на поступление гормона.

Помимо действия, опосредованного участием  $\text{CaCB}$ , выявлена способность  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  влиять на мембранный потенциал и транспорт катионов в проксимальных канальцах почек.

Роль витамина D в почечной экскреции фосфата достаточно долго оставалась неясной, учитывая влияние на этот процесс многих сопутствующих факторов. Но в настоящее время доказано стимулирующее влияние физиологических доз гормона на реабсорбцию фосфата. Кроме того, из мембран клеток почечных канальцев был выделен комплекс белков и установлена их способность стимулировать  $\text{Na}^+$ -зависимый транспорт фосфора.

Установлено, что при D-дефицитных состояниях способность клеток накапливать фосфор подавляется. Стимулирующий эффект  $\text{Na}^+$ -зависимого поглощения фосфора проявляется как при предварительном введении гормона, так и при добавлении  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  непосредственно в среду инкубации. Для достижения подобного ответа на введение  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  его концентрация должна быть на несколько порядков выше, что свидетельствует о его низкой активности в регуляции данного процесса. Специфическое влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на исследуемый процесс, вероятно, объясняется тем, что механизм действия гормона в этом случае не связан с геномом клетки, а опосредуется увеличением текучести мембран и изменением их липидного состава.

Основным регулятором минерального обмена в организме, как отмечалось выше, является витамин D, активные метаболиты которого регулируют этот процесс как на уровне генома через регуляцию синтеза  $\text{CaCB}$ , кальмодулина, синтеза ферментов, так и негеномным путем, оказывая непосредственное влияние на структуру и функцию мембран. Интенсивность всасывания кальция зависит от его количества в рационе питания. Эта регуляция осуществляется путем синтеза гормонально-активных форм витамина D3,  $\text{CaCB}$ , влияния на функцию эндокринных желез. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что высокое содержание кальция в пище снижает активность ферментов, гидроксилирующих витамин D, уменьшает содержание  $\text{CaCB}$  в кишечнике и других органах, вследствие чего снижается активный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ . В условиях дефицита кальция метаболизм витамина D направлен на интенсивный синтез в почках  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — основного стимулятора всасывания  $\text{Ca}^{2+}$ . Более эффективное действие витамина D при низкокальциевом рационе заключается в повышении эффективности абсорбции и реабсорбции кальция; таким образом, за счет уменьшения экскреции обеспечивается его положительный баланс в организме.

Функция паратиреоидного гормона (ПТГ) направлена на нормализацию

уровня кальция в сыворотке крови при гипокальциемии. Кроме того, ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфора в почках, влияя на транспорт кальция в организм путем регуляции синтеза гормонально-активных форм витамина D. В свою очередь, клетки паращитовидной железы чутко реагируют на изменение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови. Снижение их концентрации активизирует биосинтез гормона, и наоборот, повышение уровня катиона ингибирует функцию железы. Таким образом, функция ПТГ заключается в регуляции эндогенными факторами обмена минеральных веществ в организме.

Функция кальцитонина (КТ), как и ПТГ, также направлена на нормализацию уровня кальция в сыворотке крови, и этот эффект опосредован через ингибирование секреторной активности желудка и мобилизацию катиона из костной ткани. Высокая чувствительность С-клеток к  $\text{Ca}^{2+}$  предполагает, что они также обладают специфическим механизмом распознавания внутриклеточного содержания этого иона, однако в отличие от паратиреоидных клеток, при повышении уровня кальция КТ способствует отложению  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки и противодействует его резорбции. Витамин D оказывает прямое стимулирующее действие на синтез и секрецию КТ в щитовидной железе.

Влияние соматотропного гормона роста, глюкокортикоидов, половых гормонов, инсулина на транспорт кальция осуществляется и путем метаболизма витамина D.

В поддержании минерального статуса в организме большая роль принадлежит костной ткани.

Мобилизация кальция из костной ткани представляет собой мощный механизм, посредством которого осуществляется поддержание нормального уровня его катионов в сыворотке крови. Показано, что введение гормона животным, которых содержали на низкокальциевой диете, приводящей к практически полному устранению абсорбционного эффекта витамина D в кишечнике, поддерживало в сыворотке крови нормальный уровень кальция, источником которого служила костная ткань. Данные о нарушении способности к мобилизации кальция из кости у D-гиповитаминозных животных были подтверждены другими исследованиями.

Так, на культуре костной ткани эмбрионов крыс показана высокая активность  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  уже при его концентрации 10 пг/мл, в то время как для получения подобного же эффекта эта концентрация составляла для  $25\text{OHD}_3$  50 нг/мл, а для  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — 500 нг/мл. Вероятно, этот гормон, действуя через специфический рецептор в цитоплазме, запускает в костных клетках биохимический механизм, приводящий к мобилизации кальция из костной ткани. Наибольшей активностью в этом процессе обладает  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Вместе с этим, данные литературы свидетельствуют о высокой

активности  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в процессе минерализации костной ткани. Так, у рахитичных цыплят под влиянием инъекций  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  нормализовалось развитие скелета, хотя уровень кальция в сыворотке крови оставался ниже нормы, стимулировался рост кости и хряща. Отмечено, что  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  способствует накоплению кальция в компактной костной ткани и предупреждению изменений в ней. Высокая эффективность этого дигидроксиметаболита в репаративном остеогенезе костной ткани показана также на крысах с экспериментальным переломом бедренной кости.  $24,25$ -Дигидроксихолекальциферол значительно повышает плотность и минерализацию костной мозоли, тогда как  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  не оказывает существенного влияния на состояние костной ткани при заживлении переломов. При этом  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  оказывает дозозависимое влияние на отложение минеральных веществ в костной ткани.

Однако функция витамина D не ограничивается только влиянием на минеральный обмен в костной ткани, о чем свидетельствует способность клеток костной ткани синтезировать гормонально-активные метаболиты витамина D и высокоспецифические к ним белки.

Все основные процессы, происходящие в костной ткани (формирование, рост, резорбция, заживление переломов, синтез белков, ферментов), осуществляются посредством деятельности клеток костной ткани. В надкостнице находятся стволовые, остеогенные клетки, которые сохраняют пролиферативную способность на всем протяжении жизни с последующей дифференциацией. Благодаря этому осуществляются remodelирование кости и ее репарация при переломах.

В течение жизни происходит постоянная внутренняя перестройка костей. Около 10 % общей массы костей замещается за год новой костью, поэтому факторы, которые регулируют процессы образования и remodelирования костной ткани, необходимы не только в период интенсивного роста скелета, но и на протяжении всей жизни. Одним из таких факторов является витамин D. Нарушение структуры и функции костной ткани служит наиболее классическим проявлением дефицита витамина D, что объясняется его участием в регуляции всех важнейших физиологических процессов в этой ткани. Учитывая тесную связь хондрогенеза и остеогенеза, можно предполагать дифференцированное действие метаболитов витамина D на эти процессы.

Одним из проявлений физиологического действия холекальциферола является его участие в процессах пролиферации и дифференцировки клеток различных органов и систем, в том числе и костной ткани.

Большинство исследователей считают, что основные гормонально-активные формы витамина D регулируют процессы пролиферации и

дифференцировки клеток костной ткани;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует пролиферацию клеток эпифизарного хряща, тогда как  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — экспрессию фенотипа высокодифференцированных хондроцитов. При этом чувствительность клеток костной ткани к метаболитам витамина D изменяется в процессе развития. Так, эпифизарные хондробласты на всех этапах эмбрионального и постнатального развития имеют высокоспецифические рецепторы к  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и реагируют на этот метаболит усилением синтеза ДНК, активацией орнитин-декарбоксилазы и креатинкиназы. Остеокласты компактной костной ткани диафиза на этих стадиях развития имеют рецепторы к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и реагируют только на этот метаболит. На ранних стадиях эмбрионального развития в других тканях (почки, мозжечок, гипофиз) обнаруживается рецептор только к  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , на более поздних — к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а у взрослых — только к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Предполагают, что  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  играет роль фактора, ускоряющего созревание клеток, чувствительных к нему в процессе развития. В тоже время показано, что введение  $25\text{OHD}_3$  или  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при D-гиповитаминозе, который сопровождается снижением скорости роста кости и ее минерализации, оказывает дозозависимое влияние на эти процессы.  $24,25$ -Дигидроксихолекальциферол стимулирует рост кости в физиологических дозах, хотя при высоких концентрациях усиливает процесс резорбции, а  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ингибирует рост кости уже при низких концентрациях.

Показано также, что эпифизарный хрящ с активными хондроцитами высокоспецифически связывает  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а остеобласты —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Действие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на пролиферацию и дифференцировку клеток костной ткани осуществляется путем связывания гормона с рецепторными белками остеогенных клеток. Наличие таких рецепторов, в частности, было обнаружено в культуре остеобластов мышей. Добавление  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в концентрации  $5 \cdot 10^{12}$  М к культуре остеобластоподобных клеток усиливало их пролиферацию, которая оценивалась по включению  $^3\text{H}$ -тимидина и увеличению числа клеток. Повышение концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  до  $6 \cdot 10^9$ — $5 \cdot 10^5$  М приводило к пропорциональному торможению клеточной пролиферации, что выражалось в снижении количества костных клеток и включении в них  $^{14}\text{C}$ -тиамида. Дозозависимо действуют и другие метаболиты витамина D<sub>3</sub>, а именно:  $25\text{OHD}_3$ ,  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $1,25\text{S},26(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25\text{S},26(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Полученные данные позволяют говорить о модулярном действии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на рост и дифференцировку костных клеток человека *in vitro* и согласуются с представлениями о прямом действии гормона на образование кости *in vivo*.

Дозозависимость эффекта активных метаболитов витамина D была показана и на клетках хрящевой ткани.  $1,25$ -Дигидроксихолекальциферол в



концентрации  $10^{10}$ — $10^8$  М обеспечивал 3-4-кратную стимуляцию пролиферации клеток эпифизарного хряща ребра кролика в фазе логарифмического роста и тормозил их дифференцировку по хрящевому фенотипу. Сходный, но менее выраженный эффект  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  оказывал на культуру клеток, выделенных из зоны покоящегося хряща в фазе логарифмического роста.  $1,25$ -дигидроксихолекальциферол не влиял на синтез ДНК и глюкозаминогликанов в сплошной, завершившей рост культуре клеток, выделенных из растущего хряща.

Введение мышам повышенных доз  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (20 мг в течение 7 дней) вызывало значительное уменьшение толщины хряща, количества прогениторных хрящевых клеток, хондробластов и гипертрофированных хондроцитов с одновременным увеличением беспорядочных участков минерализованной костной ткани. При этом в хряще отмечали значительное снижение синтеза и содержания коллагена, которое сопровождалось накоплением фибронектина и изменением структуры экстраклеточных волокон коллагена.

Somjen и соавторы показали, что эпифизарные хондробласты и мезенхимальные клетки цыпленка, а также эпифизарные хондробласты крысы на всех этапах эмбрионального и пост-натального развития содержат специфические рецепторы к гормонально-активным метаболитам витамина D. Так, остеобласты компактной костной ткани имеют рецепторы к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и на этих этапах развития реагируют только на него. Установлено также, что эпифизарный хрящ с активными хондроцитами селективно связывает  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , тогда как остеобласты связывают  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Эти данные подтверждают роль  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в кальцификации хряща с участием хондроцитов, а также синергический эффект двух метаболитов на начальном этапе развития костной ткани.

Активный метаболит витамина D  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в концентрации  $10^9$ — $10^7$  М не влиял на пролиферацию, синтез хряща и гликозаминогликанов в культуре клеток эпифизарного хряща в стадии логарифмического роста, а также на синтез ДНК в сплошной культуре, но дозозависимо усиливал синтез гликозаминогликанов в сплошной культуре. Очевидно,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует пролиферацию быстрорастущих хондроцитов, уменьшая степень их дифференцировки, тогда как  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует экспрессию фенотипа высокодифференцированных, завершивших рост хондроцитов.

Профилактика и лечение остеопении и остеопороза предусматривает использование препаратов кальция и витамина D, а в решении группы экспертов подчеркивается необходимость использования препаратов кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза (Поворознюк В.В., 2006):

- \* Остеопороз — заболевание, залогом успешного лечения которого является постоянное наблюдение врача за его течением.
- \* Препараты кальция и витамина D фармакологически активны, безопасны и эффективны в профилактике и лечении остеопороза и остеопоротических переломов при их использовании в адекватных дозах.
- \* Кальций и витамин D — препараты первой линии в профилактике и лечении остеопороза, хотя большинство пациентов с установленным остеопорозом нуждаются в дополнительном приеме более активных антирезорбтивных средств (кальцитонина, бисфосфонатов и др.).
- \* Применение препаратов кальция и витамина D является рентабельным в профилактике и лечении остеопороза.
- \* Остается на низком уровне понимание эффективности применения кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза, в связи с чем необходима дальнейшая образовательная работа среди врачей и пациентов из групп риска.
- \* Для того чтобы препараты кальция и витамина D изготавливались по стандартам GMP, а врачи и другие работники здравоохранения продолжали обеспечивать руководство оптимальным использованием указанных средств, они, как и раньше, должны быть отнесены к лекарственным препаратам согласно Европейской директиве 2001/83/ЕС.

Результаты контролируемых исследований доказывают, что регулярный длительный прием препаратов Са в достаточной дозе не только угнетает темпы резорбции костной ткани, но и снижает риск остеопоротических переломов костей. В эпидемиологических исследованиях установлено снижение риска возникновения переломов шейки бедренной кости при длительном приеме препаратов кальция, а также уменьшение потери костной ткани с возрастом на 50%.

Исторически, идеология коррекции кальциевого баланса изначально базировалась на пероральном, позднее и парентеральном, введении его препаратов в дозах, эквивалентных физиологическому потреблению. Известно, что из желудочно-кишечного тракта всасывается около 30% ионизированного кальция, а в организме он депонируется на 99% в костях и зубах. В то же время, 50% общего кальция сыворотки крови представлено именно ионизированной формой, которая беспрепятственно проникает через стенки капилляров и служит критическим фактором, определяющим развитие тетанических судорог. Из оставшейся половины, 5% находится в составе анионных комплексов и 45% связано с белками. Согласно закону действия масс, ионизированный кальций находится в равновесном состоянии с белковосвязанным, что описывается формулой:

$$[Ca^{++}] = \frac{[Ca - протеинат]}{[Протеин^{2-}]} K$$

где К- коэффициент, зависящий от рН крови. Чем больше сдвиг рН крови в сторону алкалоза, тем ниже доля ионизированного кальция. К снижению этой фракции приводит также увеличение содержания белка в крови. Следует отметить, что в этом случае уровень общего кальция может быть постоянен.

Поэтому естественным было применение в качестве лекарственного средства растворов простых кальциевых солей с высокой степенью диссоциации. В частности - хлорид кальция ( $CaCl_2$ ), который в виде 10 и 20% раствора широко применяется в клинической практике до настоящего времени. Однако выраженное некротизирующее (при попадании под кожу или мышцу) и раздражающее (при приеме через рот) действие препарата заставило фармакологов и фармацевтов обратиться к другим соединениям кальция. Так в медицине стали использоваться кальциевые соли глюконовой, карбоновой, молочной кислоты. Обладая всеми свойствами донаторов ионов кальция, лактат, глицерофосфат и глюконат содержали всего от 9 до 19% (таблица 4, 5) кальция, что обеспечивало противоаллергическое, гемостатическое, противосудорожное действие препаратов, но не могло обеспечить покрытие дефицита элемента идущего на оссификацию кости. Наиболее выгодным для покрытия кальциевого дефицита в организме оказался карбонат кальция, который на 1 грамм соли обеспечивает поступление в организм 400 мг ионизированного кальция.

Таблица 4

## Содержание элементарного кальция в препаратах его солей

Препарат	Содержание кальция в препарате, %
Кальция хлорид	27,3
Кальция глюконат	9,3
Кальция лактат	13,0
Кальция глицерофосфат	19,0
Кальция карбонат	40,0
Кальция цитрат	21,0
Кальция фосфат	40,0
Кальция глюбионат	6,5

Таблица 5

## Фармакологическая направленность препаратов кальция

Название препарата	Содержание кальция (мг/г соли Са)	Действие
Кальция хлорид	270	Противоаллергическое, гемостатическое, противовоспалительное, антитетаническое.
Кальция глюконат	90	То же самое
Кальция глицерофосфат	191	Анаболическое, тонизирующее, не служит донатором ионов кальция
Кальция лактат	130	Аналог глюконата кальция, но лучше усваивается при пероральном введении
Кальций D <sub>3</sub> никомед (форте)	Карбонат кальция 500 холекальциферол 200 (400 МЕ)	Донатор кальция при дефиците элемента в диете, при остеопорозе, беременности, в критические периоды детского возраста
Кальциум Д	Карбонат кальция 625 холекальциферол 125 МЕ	Противовоспалительное, антиэкссудативное и противоаллергическое

Известно, что именно карбонаты хорошо растворимы в кислой среде и мало растворимы в щелочной. Поэтому на интенсивность абсорбции кальция значительное влияние оказывает рН желудочного сока и кишечного содержимого. Все факторы, повышающие кислотность, способствуют лучшему всасыванию кальция. При этом, если в желудке происходит превращение малорастворимых соединений кальция со слабыми органическими кислотами в хорошо растворимый  $\text{CaCl}_2$ , то в 12-перстной кишке интенсивность процессов всасывания увеличивается, поскольку здесь соединение кальция с хлором и фосфатами должно произойти до нейтрализации желудочного сока. Кроме того, при пассаже пищи по кишечнику на доступность для организма кальция проявляется антагонистическое действие ионов магния, алюминия, железа. Затрудняют прохождение кишечного барьера для кальция также содержащиеся в пищевых продуктах фитиновая кислота и жирные кислоты, вызывающие

образование нерастворимых солей и мыл, которые плохо всасываются кишечником.

Однако, если баланс кальция определяется соотношением поступления и выделения, то сиюминутное поддержание необходимого уровня его концентрации зависит от внутреннего кальциевого депо в организме, которым является костная ткань. Именно чувствительность кости к самым различным патологическим процессам подчёркивает стремление организма сохранить состояние нормокальциемии, когда нарушения гомеостаза кальция и фосфора покрываются за счет скелета. Вместе с тем, возможно поддержание постоянного содержания кальция и без вовлечения костной ткани, за счет реабсорбции или элиминации фосфата почками.

Элиминационными путями для поддержания баланса кальция служат кишечник и почки. 80% кальция выводится с калом, а 20% – с мочой. Причем с калом выводится как неабсорбированный кальций, так и его абсорбированная часть, которая выделяется с желчью и панкреатическим секретом. Таким образом, становится ясным, что препараты с различным количественным содержанием кальция могут, и должны, применяться либо с заместительной целью, либо для коррекции осмолярных процессов, аллергии, и т.д. Идеальными в качестве лечебно-профилактического средства при дефиците кальция в критические периоды детского возраста, в лечении остеопороза, явились комбинированные препараты, содержащие карбонат кальция и холекальциферол. Наличие физиологических доз витамина D<sub>3</sub> позволило добиться максимальной доступности организмом ионов кальция, как структурного элемента.

## ПРОБЛЕМА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Клименко В.А.<sup>1</sup>, Шадрин О.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - *Харьковский национальный медицинский университет*

<sup>2</sup> – *НИИ ПАГ АМН Украины*

**Актуальность** проблемы пищевой аллергии (ПА) в педиатрии обусловлена, прежде всего, её **распространенностью**.

Об истинной распространенности ПА трудно судить, т.к. в различных исследованиях, посвященных данному вопросу, нет единых методологических подходов. Нет отечественной статистики о распространенности ПА. Данные Центров по контролю и профилактике заболеваний США свидетельствуют, что в 2007 году 3 млн. детей в возрасте до 18 лет (3,9 %) обращались за медицинской помощью по поводу ПА (Branum AM, 2009). По данным Husby S. (2008) аллергическими реакциями на пищевые аллергены страдает 7-8 % детей (Husby S., 2008). В последние годы отмечена тенденция к увеличению распространенности ПА в популяции: количество госпитализаций, связанных с данной проблемой, за период с 2004 по 2006 годы выросло с 2000 до 10000 в год (Husby S., 2008).

Пищевая аллергия **не столь безобидна**, как принято считать обывателями – «наверное, что-то съел». Нередко она является причиной смерти. 80 % всех случаев анафилаксии ассоциировано с пищевыми аллергенами (Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel, 2010). По данным Gotua M., 2008, частота анафилактических реакций на пищевые аллергены составляет 4 случая на 1 млн. популяции в год, что соответствует 500 смертям ежегодно (Gotua M., 2008). От анафилаксии на пищевые аллергены умирает в 6-7 раз больше пациентов, чем от укусов насекомых (Moffitt J.E., 2004).

Актуальность проблемы ПА обусловлена **сложностью её диагностики** вследствие полисистемности и неспецифичности клинических проявлений. Хорошо известно, что пищевые триггеры являются ведущими у детей раннего возраста с аллергическими “кожными” проявлениями. Но мы практически не диагностируем пищевую аллергию, когда она манифестирует респираторным или гастроинтестинальным синдромами.

Пищевая аллергия особенно актуальна у детей грудного возраста, т.к. является **первым клиническим проявлением атопической конституции** индивидуума. Как правило, пищевая сенсibilизация предшествует бытовой, пылевой, бактериальной и грибковой сенсibilизациям. С возрастом меняется не только спектр причинно-значимых аллергенов, но и «орган-

мишень» аллергии: чаще всего первыми проявлениями атопии у детей грудного возраста является атопический дерматит, затем у 38-40% развивается бронхиальная астма, а у 43% формируется аллергический ринит. Таким образом, пищевая аллергия - это начало грозного «атопического марша», и только правильное ведение больного на ранних этапах, выявление причинно-значимых аллергенов с их последующей элиминацией, позволит предупредить хронизацию заболевания и улучшить прогноз.

Актуальность проблемы ПА обусловлена **отсутствием в Украине единых рекомендаций** по ведению больных с данной патологией. На практике это приводит к двум полярным вариантам ведения больных с ПА: от полного игнорирования диеты (встречается реже) до составления необоснованно жесткого пищевого рациона с дефицитом многих пищевых ингредиентов (встречается чаще). Наибольшие сложности у педиатра вызывает вопрос составления элиминационной диеты для ребенка грудного возраста. В этом возрастном периоде молоко является необходимым, порою - единственным источником пищевых ингредиентов, но одновременно оно же является основным аллергеном и причиной многих проблем.

Таким образом, ПА – актуальная социальная, научная, медицинская проблема современной педиатрии.

### **Терминология.**

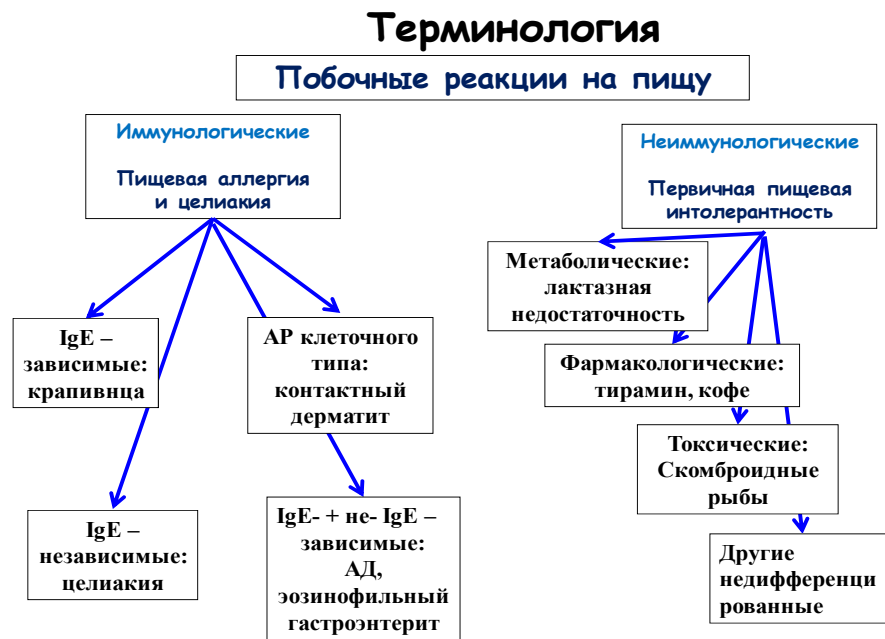
**Пищевая аллергия (ПА)** – побочный эффект на пищу, в основе которого лежит специфический иммунный ответ на пищевые аллергены.

ПА может развиваться по IgE-зависимому (I тип аллергической реакции по Gell-Coombs, 1964), IgE - независимому (чаще - IV тип - клеточно-опосредованная реакция) и смешанному механизмам. Иногда ПА отождествляют с побочными реакциями на пищу, но эти два понятия необходимо различать.

**Побочные реакции** на пищу включают как ПА, так и реакции, развивающиеся по неиммунологическим механизмам. Неиммунологические реакции на пищу могут быть метаболическими (лактазная недостаточность), фармакологическими (вызваны либераторами гистамина – тирамином, аспартамом, глутаматом натрия, нитратами / нитритами, алкоголем, кофе, шоколадом), токсическими (пищевое и скомброидное отравления).

Скомброидное отравление развивается при употреблении рыб семейства Скомброидных (тунец, скумбрия и др.) и обусловлено токсинами (прежде всего, гистамином), освобождающимися при бактериальном разложении из-за неправильного хранения рыбы. Пищевые отравления, в отличие от ПА, регистрируются у группы лиц, применявших продукт, и не могут быть воспроизведены повторно.

Терминология, связанная с пищевой аллергией, представлена на рис.1.



### Клинические проявления пищевой аллергии.

ПА – понятие более патофизиологическое, нежели клиническое. С учетом системного принципа регистрации заболеваний в МКБ-10, выделяют следующие нозологические формы и клинические синдромы, которые являются проявлением ПА.

#### Анафилаксия на пищевые аллергены

Код МКБ-10 - T.78.0 - Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу

#### Гастроинтестинальная пищевая аллергия

- Эозинофильный эзофагит - K20 - Эзофагит
- Гастроинтестинальная анафилаксия
- Оральный аллергический синдром
- Эозинофильный гастроэнтерит
- Индуцированный пищевыми белками аллергический проктоколит
- Индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром

K52.2 Аллергический  
и алиментарный  
гастроэнтерит и  
колит

#### Кожные проявления ПА



- Острая крапивница - *L50.0 – Аллергическая крапивница*
- Контактная крапивница - *L50.6 Контактная крапивница*
- Ангионевротический отек - *T78.3 Ангионевротический отек*
- Усиление симптомов атопического дерматита - *L20 Атопический дерматит*
- Аллергический дерматит - *L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей*
- Аллергический контактный дерматит - *L23 Аллергический контактный дерматит*

### **Респираторные проявления**

- Бронхиальная астма - *J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента*
- Синдром Хейнера (Heiner) - *T78.1 -Другие проявления патологической реакции на пищу*

Синдром Хейнера – редкое заболевание детей грудного и раннего возраста, ассоциированное с белками коровьего молока. В патогенезе имеют значения аллергические реакции клеточного и иммунокомплексного типов. Нет доказательств участия IgE-антител. Клинически характеризуется хроническим или рекуррентным респираторным синдромом с вовлечением нижних отделов дыхательных путей. Часто ассоциирован с наличием легочных инфильтратов, респираторным синдромом со стороны верхних дыхательных путей, гастроинтестинальными симптомами, задержкой физического и психомоторного развития, железодефицитной анемией. В тяжелых случаях наблюдаются альвеолярный васкулит, легочное кровотечение с развитием пульмонального гемосидероза. На фоне элиминации молока отмечается выраженное улучшение клинических симптомов в течение нескольких дней и рассасывание легочных инфильтратов на протяжении недель.

Среди клинических симптомов ПА преобладают кожные (90 %), респираторные (70 %), реже отмечаются гастроинтестинальные (30 % - 45 %) и циркуляторные, вплоть до коллапса (10 % - 45 %) - Lieberman P., 2005.

Среди тяжелых аллергических реакций у детей преобладают респираторные нарушения, а у взрослых – циркуляторные (Dibs S.D., 1997; Webb L.M., 2006).

#### **Диагностика.**

Помимо диагностических алгоритмов, предусмотренных протоколами лечения соответствующих нозологических форм (нозологии перечислены в разделе «Клинические проявления пищевой аллергии»), дополнительно при подозрении на ПА проводят тесты, выбор которых будет зависеть от типа аллергических реакций (IgE-зависимая или IgE независимая аллергия). Поэтому обязательной является консультация аллерголога.

Методы высокой чувствительности и специфичности:

- сбор аллергологического анамнеза
- элиминационная диета (терапия «ex juvantibus»)
- открытый провокационный пищевой тест (методики приведены ниже)
- эндоскопическое исследование
- биопсия слизистой.

Методы высокой чувствительности, но низкой специфичности (при интерпретации результатов учитывать, что они свидетельствуют только о сенсibilизации, но не о заболевании):

- общий IgE (IgE-зависимая аллергия)
- специфические IgE антитела к пищевым аллергенам (IgE-зависимая аллергия)
- прик - тесты с пищевыми аллергенами (IgE-зависимая аллергия)
- патч-тесты с пищевыми аллергенами (IgE- не зависимая аллергия)

**Методика провокационного пищевого теста при подозрении на IgE-зависимую аллергию** – описание приведено для молока (наиболее частая проблема в практике педиатра):

1. Проводится в стационаре!
2. Суммарная доза зависит от возраста и веса пациента (максимум до 450 мл/сут).
3. Использовать тот же самый тип молока или смеси, который будет употребляться пациентом в случае отрицательного теста.
4. Начинать с дозы – 1-2 капли - на внутреннюю поверхность нижней губы. В случаях с высоким риском развития анафилаксии молоко следует развести с водой из расчета 1:100.
5. Реакция оценивается согласно алгоритму, приведенному в таблице 1 каждые 20-30 минут после дачи очередной дозы продукта – это минимизирует риск тяжелых аллергических реакций и позволит точнее определить минимальную провокационную дозу.
6. Доза наращивается в логарифмической последовательности, например:
  - a. 0.1, 0.2, 0.5, 1.5, 4.5, 15, 40, и 150 мл (всего 212 мл);
  - b. или 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, и 100 мл (всего 145 мл).

Возможно проведение пробы в течение 2-3-ех дней – наращивание дозы более медленное.

7. Следует прекратить тест при первых проявлениях реакции.

8. Для интерпретации реакций немедленного типа также учитывают реакции, появившиеся в течение 2–3 часов после окончания теста.

При клинической оценке наличия анафилаксии необходимо помнить о возможности «бифазной» реакции, которая имеет место в 20% случаев (Tole J.W., 2007). При бифазной анафилаксии симптомы повторно усиливаются через 1-4 часа после контакта с аллергеном, возможно возвращение симптомов после асимптомного периода даже через 72 часа (Sampson H.A., 1992).

### **Методика провокационного пищевого теста при подозрении на IgE-независимую аллергию**

1. Проводится амбулаторно, но необходимо наблюдение врачом в течение 2-ух часов в стационаре или манипуляционном кабинете поликлиники для исключения IgE-зависимых реакций!
2. Суммарная доза зависит от возраста и веса пациента (максимум до 450 мл/сут).
3. Использовать тот же самый тип молока или смеси, который будет употребляться пациентом в случае отрицательного теста.
4. Доза наращивается в логарифмической последовательности – аналогично тесту при подозрении на IgE-зависимую аллергию.
5. Очередная доза дается через 24 часа - реакция оценивается согласно алгоритму (табл. 1) каждые 24-48 час.
6. Следует прекратить тест при первых клинических проявлениях реакции.

Таблица 1

Алгоритм оценки симптомов аллергических реакций немедленного и замедленного типов при проведении провокационных тестов

Орган-мишень	Симптомы аллергических реакций	
	Немедленного типа	Замедленного типа
Кожа	Эритема Зуд Крапивница Кореподобная сыпь Ангиоотек	Эритема Мокнутие Зуд Кореподобная сыпь Ангиоотек Экзематозная сыпь
Глаза	Зуд Конъюнктивальная эритема Слезотечение Периорбитальные отеки	Зуд Конъюнктивальная эритема Слезотечение Периорбитальные отеки
Верхние дыхательные пути	Назальный отек Зуд Ринорея Чихание Отек гортани Осиплость голоса Сухой кашель	

Нижние дыхательные пути	Кашель Диспноэ Wheezing Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Кашель Диспноэ Wheezing
Гастроинтестинальный тракт (оральные симптомы)	Ангиоотек губ, языка или неба Оральный зуд Отек языка	
Гастроинтестинальный тракт (нижние отделы)	Тошнота Абдоминальные колики Рефлюкс Рвота Диарея	Тошнота Абдоминальные колики Рефлюкс Рвота Диарея Кровь в стуле Раздражительность и отказ от еды с потерей веса (у детей раннего возраста)
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (иногда – брадикардия) Гипотензия Головокружение Обмороки Потеря сознания	

**Не рекомендовано применять для диагностики ПА:**

- Внутрикожные тесты с пищевыми аллергенами ввиду большего риска системных побочных эффектов
- Определение IgG и IgG4 – свидетельствует более о толерантности к пищевому аллергену, чем о сенсibilизации (Szabo I., 2000).
- Нестандартизированные тесты диагностики ПА:
  - дегрануляции базофилов
  - стимуляции лимфоцитов
  - реакции нейтрализации
  - цитотоксические реакции
  - лицевая термография
  - провокационный эндоскопический тест
  - анализ волос
  - электродермальный тест
  - определение медиаторов аллергии.

**Менеджмент пациентов с ПА.**

Основной принцип ведения пациентов с ПА – образование, профилактика и этиотропная терапия путем элиминация причинно-значимых аллергенов,

патогенетическое лечение клинических проявлений аллергических реакций на пищевые аллергены.

### **Элиминация причинно-значимых аллергенов.**

Элиминационная диета разрабатывается совместно с врачом-аллергологом.

Детям грудного возраста на искусственном вскармливании для лечения пищевой аллергии должны применяться смеси аминокислотные (в Украине в настоящее время не зарегистрированы) и на основе экстенсивного гидролиза белка (полуэлементные).

Смеси на основе частично - гидролизованного белка (в названии их присутствует термин - «гипоаллергенные») не являются лечебными смесями – могут применяться только профилактически у здоровых детей с отягощенным по аллергии анамнезом.

Смеси на основе белка молока других животных (в том числе козьего) и на основе сои не являются гипоаллергенными и лечебными при ПА.

До идентификации причинно-значимых аллергенов должна быть назначена эмпирическая диета с исключением предполагаемых аллергенов (выявляются анамнестически) и облигатных аллергенов. У детей раннего возраста на этапе эмпирической диетотерапии должны быть исключены 8 продуктов (облигатные аллергены) - коровье молоко, яйцо, арахис, соя, пшеница, орехи, рыба и ракообразные; в старшем возрасте - 4 продукта: арахис, орехи, рыба и ракообразные.

При назначении эмпирической гипоаллергенной диеты должны учитываться региональные особенности. Изучение пищевой сенсibilизации у детей в Харьковском регионе показало, что высокой аллергизирующей активностью обладают (представлены в направлении снижения аллергизирующих свойств): морковь, кукуруза, какао, клубника, слива, малина, виноград, земляника, лимон, чай черный, свекла, помидор, молоко, капуста, ячменная крупа, карп, желток куриного яйца, мясо говядины, огурец; средней - мясо курицы, мясо свиньи, белок куриного яйца, хек, минтай, пшеница, рожь, овсяная крупа, картофель, горох, смородина, персик, абрикос, черешня, вишня, гречка, апельсин, мандарин, арбуз, яблоко, груша, пшено; низкой - рис, тыква, дыня, банан.

В дальнейшем разрабатывается индивидуальная диета. Элиминация пищевого аллергена должна быть строгой, что возможно только при наличии полной маркировки продуктов питания. Также при элиминации аллергенов необходимо учитывать возможность перекрестных аллергических реакций (табл. 2).

Таблица 2.

## Перекрестная клиническая реактивность

Первичная аллергия	Связанная аллергия	Распространенность, %
Арахис	Другие бобовые	5
Зерно пшеницы	Другие зерновые	20
Коровье молоко	Козье молоко	90
Коровье молоко	Говядина	10
Говядина	Баранина	40
Яйцо	Цыпленок	5
Персик	Вишня, слива, абрикос	25

Патогенетическое и симптоматическое лечение нозологических форм, в патогенезе которых имеет значение ПА, соответствует принципам, изложенным в протоколах лечения соответствующих заболеваний.

**Выводы**

Знание основных положений по этиологии, патогенезу, диагностике и терапии ПА позволит повысить качество медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями.

## **КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ**

**Ковальова О.М., Похилько В.І.**

*Українська медична стоматологічна академія*

Проблема забезпечення новонароджених якісною медичною допомогою в умовах дефіциту людських, матеріально-технічних і фінансових ресурсів гостро стоїть перед системами охорони здоров'я багатьох країн світу. Тому, останнім часом і клініцисти, і пацієнти, і ті, хто оплачують медичні послуги, вимагають розроблення механізму оцінювання якості медичної допомоги. Теоретичні основи оцінювання якості медичної допомоги і практичного запровадження в охорону здоров'я концепції безперервного підвищення якості були закладені доктором А. Donabedian. Він запропонував модель, згідно з якою якість медичної допомоги оцінюється з позиції оцінки якості трьох її компонентів — структури, процесу і результату. Структура — це людські та матеріально-технічні ресурси, що використовуються для надання медичної послуги. Процес — це фактичне лікування, що пропонується хворому. Результат — це те, що відбувається з хворим у процесі лікування, наприклад, летальність і тривалість перебування на ліжку. Взаємозв'язок структури, процесу і результату отримав назву «тріади Донабедіана». Існує, звичайно, і багато інших вимірів результату, які мають значення для пацієнтів, їхніх сімей та клініцистів, але які важче оцінити. До них відносять: частоту медичних помилок, нозокоміальні інфекції, задоволеність пацієнта та сім'ї наданою послугою, якість помирання та смерті, якість життя з точки зору стану здоров'я, ступінь виснаження (так званого «вигоряння») медперсоналу. Дебати з приводу того, котрий із трьох компонентів є найбільш важливим мірилом якості, продовжуються. За А. Донабедіаном, якість медичної допомоги забезпечується використанням медичної науки і технологій із найбільшою користю для здоров'я людини, але без збільшення ризику.

D. Acolet дає таке визначення якості надання медичної допомоги в неонатології: забезпечення відповідного рівня допомоги майже здоровим новонародженим та забезпечення більш спеціалізованого якісного рівня допомоги декільком пацієнтам, які цього потребують, що повинно зумовлювати кращі кінцеві результати лікування, задоволеність батьків, їх родини та медичного персоналу.

Якість медичної допомоги оцінюється за допомогою багатьох показників, які дозволяють виміряти та описати її характеристики (індикатори якості) та визначити їх оптимальний рівень. Індикатори повинні мати докази валідності та

рекомендації для їх використання. Уперше в охороні здоров'я індикатори якості були запроваджені у 1982 році Федеральним Урядом США для бенефіціаріїв медичної допомоги як частина їх професійних організаційних програм.

Вважаємо, що основними змістовними компонентами, що становлять основу поняття «якість медичної допомоги» у неонатальній службі, можуть бути компоненти якості, які визначені для інтенсивної терапії, а саме: відповідність (клінічним потребам) пацієнта (appropriateness), придатність (availability), безперервність (continuity), дієвість або адекватність (допомога відповідно до рівня існуючих знань) (effectiveness), успішність (efficacy), ефективність (efficiency), запобігання (prevention), повага і піклування (respect and caring), безпека, відсутність ятрогенних ускладнень, яких можна уникнути (safety), та своєчасність (timeliness).

Якість надання медичної допомоги в інтенсивній терапії зазвичай моніторується смертністю, захворюваністю та частотою несприятливих інцидентів під час лікування. Однак ці методи лімітовані низькою чутливістю та специфічністю для визначення якості. Це зумовлено тим, що реєстрація інцидентів залежить, у першу чергу, від бажання та готовності медичного персоналу реєструвати їх. Тому, за такої ситуації збільшується роль клінічних індикаторів. Що стосується інтенсивної терапії, то запровадження клінічних індикаторів у цю галузь медицини має свої особливості. На відміну від легкості оцінювання та кількісного вимірювання результатів лікування захворювань у звичайних відділеннях, у відділеннях інтенсивної терапії вказаний процес є складним. Це зумовлено відмінностями структури, ресурсного забезпечення та клініко-демографічними характеристиками пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії. На сьогодні відомі такі основні індикатори, які застосовуються при оцінюванні якості надання медичної допомоги у зазначених підрозділах:

1. Стандартизована летальність. Летальність у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) сама по собі не є індикатором якості оцінювання служби ІТ, тому що показник смертності у різних відділеннях дуже відрізняється і на нього впливають такі фактори, як соціодемографічні характеристики в популяції, особливості окремих лікувальних закладів, відмінності у шляхах збору інформації, тяжкість захворювання окремої дитини та шкали, які застосовуються у ВІТ для оцінювання її стану при госпіталізації. Тому використовується стандартизована летальність, яка розраховується шляхом ділення летальності, констатованої у ВІТ, на очікувану смертність, помножену на 100.

2. Індикатори захворюваності. До них відносять стани, які характеризують непередбачуваний розвиток захворювання або ятрогенні



ускладнення, зокрема, ятрогенний пневмоторакс, гостру ниркову недостатність, пролежні та частоту повторних інтубацій. Тобто частоту виявлення даної патології у пацієнтів ВІТ рекомендується використовувати для оцінки якості надання медичної допомоги, характеризуючи при цьому результат.

3. Середня тривалість лікування пацієнта у ВІТ та частота повторних госпіталізацій. Тривалість лікування у ВІТ може бути представлена середнім арифметичним або медіаною. Чутливість його знижується у разі неадекватного забезпечення ВІТ необхідним обладнанням та відсутності аналізу зв'язку середньої тривалості лікування у ВІТ з віддаленими результатами. Висока частота повторних госпіталізацій є індикатором передчасного переведення пацієнтів з ВІТ, що, з одного боку, зменшує термін перебування та витрати на лікування, а з іншого — погіршує кінцеві результати лікування, а саме збільшує ризик розвитку госпітальних інфекцій та ятрогенних ускладнень.

4. Наявність та застосування клінічних протоколів, стандартів. Застосування клінічних протоколів, стандартів покращує лікувально-діагностичний процес, ефективність використання ресурсів та зменшує ятрогенні ускладнення.

5. Індикатори, що характеризують людські ресурси. До цих індикаторів відносять терміни навчання персоналу, рівень задоволеності персоналу та його плинність, зумовлену незадоволеністю роботою.

6. Застосування ресурсів. Для оцінки ефективності використання ресурсів застосовують такі індикатори: наявність облікової документації з моніторингу роботи обладнання та його простою, кількості витрат на одного пацієнта за добу. Це обумовлено тим, що допомога у ВІТ є дуже вартісною, і тому застосування ресурсів повинно бути оптимальним.

7. Спрямованість на клієнта. Пацієнти та їх родичі часто незадоволені кількістю, природою та ясністю спілкування з медичним персоналом. Ці контакти, які встановлюються з запізненням або дуже обмежені за часом, ведуть до конфлікту та несприйняття ними мети терапії. Тому наявність інформаційної згоди на проведення лікувально-діагностичного процесу та реєстрування кількості скарг, порад та звернень пацієнтів також є індикаторами якості.

Стратегії з удосконалення якості надання медичної допомоги широко запроваджуються у розвинених країнах світу. Зокрема, в Європі застосовують такі стратегії: програми з організації менеджменту якості, системи для одержання думки пацієнта, системи безпеки пацієнта, аудит, внутрішнє оцінювання клінічних стандартів, клінічних настанов, індикатори діяльності та зовнішня оцінка. Серед зазначених стратегій найбільш широко використовується стратегія зовнішнього оцінювання госпіталів. При цьому до

розроблення стратегій поліпшення якості надання медичної допомоги обов'язково повинні залучаються пацієнти.

Роботи іноземних учених свідчать, що системи охорони здоров'я, навіть у розвинених країнах, є не такими безпечними для людини, як це вважалось раніше. Тому з якістю надання медичної допомоги тісно пов'язана безпека пацієнта, яка у неонатальній ІТ набуває особливої актуальності. Національний фонд безпеки пацієнтів США (National Patient Safety Foundation) трактує поняття «Безпека пацієнта» як уникнення, попередження або пом'якшення несприятливих наслідків лікування або пошкоджень, завданих у процесі лікування.

Всесвітня організація охорони здоров'я у своїх документах наводить факти, які обґрунтовують важливість визначення безпеки пацієнтів при наданні медичної допомоги одним із головних пріоритетів в організації системи охорони здоров'я в країнах.

Факт 1. За приблизними оцінками, у розвинених країнах кожний 10-й пацієнт зазнає шкоди під час перебування у лікарні.

Факт 2. У будь-який момент часу 1,4 млн. людей у світі страждають від інфекцій, здобутих у лікарнях. У деяких країнах частка ін'єкцій, що виконуються використаними і непростерилізованими шприцами або голками, сягає 70%. Щороку небезпечні ін'єкції стають причиною 1,3 млн. смертей, головним чином через трансмісію вірусів гепатитів В і С та ВІЛ-інфекції.

Факт 3. Щонайменше 50% медичного обладнання у країнах, що розвиваються, є непридатним або лише частково придатним для використання. Як результат, належний рівень діагностики і лікування не може бути забезпеченим.

Факт 4. Дослідження показують, що додаткова госпіталізація, судові процеси, ятрогенні інфекції, втрачені доходи, інвалідність та затрати на лікування коштують деяким країнам від 6 до 29 мільярдів доларів на рік.

Факт 5. Сектори економіки, в яких ризик нещасних випадків вважається більш високим, такі як авіація та атомні електростанції, мають набагато кращі показники безпеки, ніж охорона здоров'я. Так, шанси отримати пошкодження у пасажирів літака під час перебування на борту складають 1 до 1000000, тоді як у пацієнта лікарні в процесі надання медичної допомоги — 1 до 300. Зважаючи на вище наведене, ВООЗ започатковує міжнародні ініціативи з безпеки пацієнтів, основними з яких стали:

- Травень 2002 р.: 55-а Асамблея ВООЗ своєю Резолюцією 55.18 спонукала країни-члени ВООЗ звернути пильну увагу на проблему безпеки пацієнта.
- Травень 2004 р.: 57-а Асамблея ВООЗ підтримала ідею створення Всесвітнього Альянсу за Безпеку Пацієнта.

- 27 жовтня 2004 р. (Вашингтон, США): створено Всесвітній Альянс за Безпеку Пацієнта.
- 9 жовтня 2009 р. (Відень): Прийнята Віденська декларація лідерами 52 національних і міжнародних товариств – інтенсивістів.

Науковцями визначено основні терміни, що стосуються безпеки пацієнта:

**Безпека** – свобода від пошкоджень внаслідок нещасного випадку.

**Помилка** – невдача у виконанні запланованої дії згідно з намірами (помилка виконання) або використання хибного плану для досягнення мети (помилка планування). Помилки у свою чергу розподіляються на помилки внаслідок виконання непотрібної дії (“**errors of commission**”) та помилки внаслідок невиконання потрібної дії (“**errors of omission**”).

**Несприятлива подія** – пошкодження, пов’язане з будь-якими аспектами надання медичної допомоги, але не з ускладненням хвороби. До несприятливих подій відносять: події, які можна попередити (англ. “**preventable events**”) та події, які не можна попередити (англ. “**non-preventable events**”).

Несприятливі медичні події класифікуються на такі типи:

- **Нещасний випадок** (англ. ***misadventure***) – несприятлива подія сталась, досягла пацієнта, і певний рівень шкоди, навіть смерть, завдано.
- **Подія без завданої шкоди** (англ. ***no harm event***) – несприятлива подія мала місце, досягла пацієнта, але шкоди пацієнту не завдано.
- **Попереджена подія** (англ. ***near miss event***) – потенційна небезпека несприятливої події і завдання шкоди існувала, але несприятливий наслідок не наступив у зв’язку зі своєчасно вжитим запобіжним заходом.

Існують різні класифікації медичних помилок, але перелік «великих» помилок, що стосується саме служби неонатальної інтенсивної терапії, висвітлив F. H. Morriss у 2008 р. До них він відносить: а) госпітальні інфекції; б) ускладнення катетеризації вен та тромбоутворення в них; в) ненормальні краніальні рентгенологічні дані; д) позапланові екстубації; г) гіпотензію; е) смерть пацієнта; ж) гостру ниркову недостатність; з) зупинку дихання.

Достатня кількість робіт присвячена дослідженню причин розвитку медичних помилок. Їх можна поділити на дві групи:

1. Медичні помилки, зумовлені людськими факторами.
2. Медичні помилки, зумовлені дефектами у системі надання медичної допомоги.

До I групи відносять: низьку людську продуктивність, неуважність, комунікаційні прогалини у наступності призначення лікування та його виконанні, погану співпрацю в колективі, недотримання протоколів та розваги в робочий час. Слід зазначити заперечення медичного персоналу щодо

наявності самого факту вчинення ними помилок та персональну недооцінку важливості проблеми медичних помилок.

До II групи причин медичних помилок, зумовлених дефектами у системі надання медичної допомоги, відносять: дефіцит навченого медичного персоналу, необдуманий робочий тиск, неадекватну інфраструктуру, недостатню забезпеченість обладнанням, дефіцит протоколів та стандартів, помилки в інструкціях та в маркуванні.

До медичних помилок належать і госпітальні інфекції, або інфекції, що розвинулись у пацієнта, обумовлені наданням медичної допомоги. За даними ВООЗ, від 5 % до 10 % пацієнтів, які госпіталізуються в сучасні стаціонари розвинених країн, отримують одну або більше інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, а в країнах, що розвиваються, ці цифри від 2 до 20 раз вищі; більша частина дітей до 1 року, які лікуються у неонатальних ВІТ Бразилії та Індонезії, страждають на інфекцію, що асоціюється з наданням медичної допомоги.

Зважаючи на вищенаведене, Всесвітня організація охорони здоров'я започаткувала ініціативу — Глобальне завдання із забезпечення безпеки пацієнтів, мета якого об'єднати обов'язки усіх учасників — тих, хто відповідає за визначення політики, тих, хто працює на передовій, пацієнтів і керівників — для того, щоб забезпечити надання відповідної, «чистої» та безпечної допомоги в повсякденних умовах в усіх країнах. Першим глобальним завданням Всесвітнього альянсу є зменшення інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги.

На сьогодні розвинені країни розробляють стратегії забезпечення безпеки пацієнтів при наданні їм медичної допомоги. Найбільш відомими є: модель швейцарського сиру (Swiss cheese model, J. Reason) та PRISMA-модель (Prevention and Recovery Information System for Monitoring and Analysis, T. W. van der Schaaf, Eindhoven University of Technology, the Netherlands).

Модель J. Reason, що представлена на рис.1., базується на побудові захисних бар'єрів, але вони, як скибки швейцарського сиру, завжди мають дірки — активні та латентні помилки. До активних помилок відносять помилки, що зумовлені людським фактором, а до латентних — помилки, що зумовлені технічними або організаційними причинами.

## I модель безпеки: модель швейцарського сиру (J. Reason)



Рис.1. Модель безпеки: модель швейцарського сиру (J. Reason)

Т. W. van der Schaaf, автор PRISMA-моделі, визначає 20 груп причин несприятливих подій і розподіляє їх на 4 категорії, при цьому побудова моделі безпеки пацієнта базується на розробленні заходів, що попереджають розвиток цих несприятливих подій (рис. 2).



Рис.2. PRISMA-модель безпеки пацієнта (T. W. van der Schaaf)

Що стосується профілактики помилок у медицині, то сьогодні вона має дві базові стратегії. Перша — ідентифікація людських поведінкових факторів, пов'язаних із помилками, та реорганізація роботи, спрямована на мінімізацію цих помилок. Друга — застосування надійних систем, що запобігають помилкам, наприклад, запровадження комп'ютерних програм призначення та розрахування препаратів.

Основні шляхи підвищення якості та безпеки у структурних підрозділах служби неонатальної інтенсивної терапії:

1. Рутинний моніторинг індикаторів якості. В огляді літератури, проведеному М. DeVos, показано, що є декілька високоякісних досліджень, які оцінювали вплив застосування індикаторів якості на покращення результатів лікування. Але автори звертають увагу на їх малоефективність, якщо не буде забезпечений зворотній зв'язок із клініцистами.

2. Стандартизація процесів. На думку R. Cook та D. Woods, одним із головним напрямів підвищення безпеки складних систем, до яких належать й анестезіологія з інтенсивною терапією, є спрощення і стандартизація процесів.

3. Зовнішня ретельна експертиза. Її запровадження дозволяє виявити дефекти ведення пацієнтів та розробити рекомендації для майбутніх клінічних практик.

4. Навчання медичного персоналу. Вчені свідчать, що однією з перепон покращення якості надання медичної допомоги є розриви між доказовими дослідженнями, інформацією, отриманою за допомогою аудиту, та політикою і практикою, яка застосовується у ВІТ. Традиційні більш пасивні шляхи навчання, що використовують лікарі у своїй практиці, такі як навчальні матеріали, конференції та курси, мають малий ефект на поліпшення ситуації, тому повинні застосовуватися більш активні методи для поширення інформації, а саме тренінги, які проводять навчені спеціалісти і на яких відпрацьовуються різні маніпуляції. Крім того, лікарі можуть не запроваджувати зміни, висвітлені у клінічних протоколах, що може бути зумовлено дефіцитом знань, незгодою з рекомендаціями або існуючими перепонами до їх запровадження.

5. Комп'ютеризація процесу призначення та підготовки медикаментів. Залучення інформаційних технологій та комп'ютерних програм у процес призначення медикаментів, їх підготовки до введення та безпосередньо введення пацієнтам значно зменшує частоту медичних помилок у ВІТ.

6. Програмування роботи обладнання. Помилки при введенні медикаментів та розчинів за допомогою дозаторів також належать до категорії медичних помилок, тому програмування роботи такого обладнання є значним ресурсом для зменшення виникнення шкідливих подій при лікувальному процесі у пацієнта. У дослідженні M. Husch було виявлено 66,9 % розбіжностей

при порівнянні назви препарату, його дози та швидкості введення з листом призначення. G. Y. Larsen з колегами для зменшення частоти медичних помилок запропонував у педіатричному госпіталі запровадити комплекс заходів, який включав використання стандартних концентрацій препаратів, застосування інфузоматів із програмним забезпеченням та маркування шприців людиною, яка набирала розчини. Інші вчені пропонують застосовувати алгоритми введення препаратів, які найбільш ймовірно можуть бути причиною суттєвих уражень, таких як інсулін, наркотики, седативні, внутрішньовенні антикоагулянти, тромболітичні агенти та концентровані розчини електролітів, що також може привести до значного зменшення медичних помилок.

Що стосується профілактики нозокоміальних інфекцій, то вона включає комплекс взаємопов'язаних заходів організаційного, технічного та медичного характеру, що посилюють інфекційний захист самого пацієнта та зменшують вірогідність його контамінації та інфікування. На сьогодні відомі такі заходи профілактики розвитку госпітальних інфекцій у ВІТ:

1. Запровадження у лікарнях системи інфекційного контролю, політики та практики дезінфекції, стерилізації та зберігання апаратів ШВЛ відповідно до стандартів доказової медицини.

2. Постійний епідеміологічний аналіз інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії для виявлення та оцінювання розповсюдженості полірезистентних мікроорганізмів, а також своєчасне та регулярне інформування клініцистів про отримані дані.

3. Стандартизація міждисциплінарних комунікацій щодо показань до постановки катетера, догляду за ними з використанням доказових технологій.

4. Забезпечення адекватної кількості персоналу для зменшення ризику розвитку госпітальних інфекцій. Співвідношення пацієнт-медсестра до 2:1 збільшує ці ризики у 4 рази.

5. Навчання та тренінги медичного персоналу з питань місцевої епідеміології, факторів ризику розвитку госпітальних інфекцій, наслідків лікування та догляду за катетерами. Запровадження системних інновацій та часте повторне навчання медичного персоналу покращує його освіту.

6. Навчання та подальший моніторинг дотримання медичними сестрами техніки миття та оброблення рук із використанням спиртових антисептиків для зменшення ризику перехресного інфікування.

7. Розроблення та запровадження протоколів виконання маніпуляцій, включаючи катетеризації вен та догляду за ними. Навчальні програми з тренінгами гігієни, що стосуються безпосередньо самої катетеризації вени (підготовка обладнання, оброблення шкіри, деталізована техніка катетеризації), маніпуляції з катетером (гігієна рук, маніпуляції з заглушками) догляду за

катетером (зміна місця знаходження, тип та частота зміни серветок та відновлення прохідності лінії) є ефективними при залученні медичного персоналу у розроблення цих програм.

8. Для профілактики катетер-асоційованих інфекцій системи кровообігу запровадження таких заходів: проведення ультрасонографії для визначення місця катетера, максимальні стерильно-бар'єрні заходи, дотримання правил асептики антисептики під час постановки катетера та виконання маніпуляцій із ним.

Таким чином розроблення стратегій із забезпечення якості та безпеки новонароджених при наданні їм медичної допомоги буде сприяти покращенню результатів лікування дітей, зменшенню їх смертності, інвалідності та підвищенню якості життя.



## ГОЛОВНАЯ БОЛЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Кривопустов С.П.**

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца*

Под головной болью (цефалгией) понимают любые неприятные ощущения, возникающие в области головы от бровей до затылка. Это – одна из самых частых жалоб в медицине, которая может быть при самых разнообразных заболеваниях и является основным симптомом более чем 50 заболеваний. Распространенность цефалгий увеличивается с годами, достигая 80% к 15-ти годам, но и у 2-3-летних детей могут быть «эквиваленты мигрени», включая эпизоды рвоты. Учитывая то, что головная боль существенно снижает качество жизни человека, ее ранняя патогенетическая и дифференциальная диагностика, рациональное лечение являются актуальными задачами в практике педиатра и семейного врача.

Боль всегда окрашена эмоциональными переживаниями, что придает ей индивидуальный характер. При этом головная боль различается по интенсивности, локализации, она может быть стреляющей, давящей, пульсирующей, режущей, постоянной или периодической, может быть двусторонне-симметричной, преобладать на одной стороне или быть исключительно односторонней. Особенно важно разделение боли на острую и хроническую. Источники головной боли - участки твердой мозговой оболочки, артерии основания мозга и внутричерепные артерии, ткани, покрывающие череп, тройничный, языкоглоточный, блуждающий черепные нервы, а также первый и второй шейные спинномозговые корешки.

Головная боль делится на первичную (мигрень, боли напряжения, кластерные боли) и вторичную (при краниальных, оториноларингологических, дентальных и других проблемах), она может вызываться интракраниальными и экстракраниальными причинами. Особенно актуальны в педиатрической практике так называемые «общие» причины головной боли при острых респираторных инфекциях, лихорадке различного генеза, гипоксии, гиперкапнии, артериальной гипертензии, аллергии, анемии, др.

Цефалгия может возникать вследствие травм, различных внутричерепных процессов (менингит, энцефалит, абсцесс, инсульт, гематома, тромбоз, эмболия, кровоизлияния, опухоль, др.), при окклюзионной гидроцефалии, краниальных невралгиях (тройничного, язычного, ушно-височного, носоресничного, языкоглоточного, затылочного и др. нервов), инфекциях (менингит, энцефалит, остеомиелит костей черепа, различные немозговые инфекционные заболевания), при системных заболеваниях соединительной ткани (артерииты), кардиоваскулярных заболеваний (артериальной

гипертензии, др.), метаболических, эндокринных (гипогликемии, др.), офтальмологических, оториноларингологических (отит, синусит, др.), дентальных проблемах, интоксикациях (свинец и др.), после люмбальной пункции, злоупотреблении некоторых лекарственных препаратов, поражении височно-нижнечелюстного сустава и др.

Выделяют группу головных болей, не связанных со структурными поражениями: боль от внешнего давления (продолжительное раздражение поверхностных нервов кожных покровов головы при ношении тесных, плотно сжимающих головных уборов, повязок на голове, очков у пловцов), при воздействии холодовых стимулов (холодная погода, сильный ветер, плавание, ныряние в холодной воде, холодная пища, вода со льдом, мороженое «ice-cream headache»), на фоне приступов кашля и др.

Международное общество головной боли выделяет следующие цефалгии: мигрень, боль напряжения, кластерная пучковая, хроническая пароксизмальная гемикрания, боль, не связанная со структурным поражением мозга, боль вследствие травмы головы, сосудистых заболеваний, внутричерепных несосудистых заболеваний, приема некоторых веществ или их отмены, немозговых инфекций, метаболических нарушений, вследствие патологии черепа, шеи, глаз, ушей, носа, придаточных пазух, зубов, рта, а также других лицевых или черепных структур, краниальные невралгии, боли при патологии нервных стволов, неклассифицируемая головная боль. Все эти виды цефалгии могут отмечаться и у детей, но чаще встречаются боль напряжения и мигрень.

Головные боли напряжения составляют 90% всех видов головной боли. Они определяются как головная боль, возникающая в ответ на психическое перенапряжение, которое является результатом острого или хронического стресса. Психическое напряжение сопровождается повышением тонуса лобных, височных, затылочных, трапециевидных мышц, которые спазмируют расположенные в них сосуды, что приводит к ишемии и отеку и усиливает болевые ощущения. Продолжительность головной боли - от 30 минут до 7 дней. Головная боль может быть стягивающей, сдавливающей, сжимающей, монотонной, типа «шлема» или «каска», диффузная, двусторонняя, слабой или средней интенсивности. Эта боль не исключает повседневной активности, хотя качество учебы или работы ухудшается, причем при повседневной физической деятельности головная боль не усиливается. Может иметь место тошнота, анорексия, фото- и фонофобия на высоте головной боли.

Хотя головные боли напряжения вызываются чаще психосоциальным стрессом, они могут быть связаны и с длительным напряжением мышц при антифизиологических позах, так называемые "школьные" головные боли). Большое значение имеют вертеброгенные причины в генезе боли.

Провоцирующими факторами могут быть перемена погоды, вынужденное голодание, работа в душном помещении, физическое и умственное перенапряжение.

Мигрень, как правило, начинается в подростковом и молодом возрасте, но может начинаться даже с 2-3 летнего возраста. Она имеет сложный патогенез. Предполагается наличие генетически детерминированной лимбико-стволовой дисфункции и нарушение обмена серотонина, тирамина. В первую фазу развития мигрени отмечается вазоспазм в бассейне наружной или внутренней сонной артерии, происходит избыточное высвобождение серотонина из тромбоцитов, а также норадреналина как деривата тирамина. В дальнейшем наступает вторая фаза - вазодилатация, выделяются субстанция Р, кальцитонин, гистамин, стимулирующие дальнейшее расширение сосудов и повышение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к периваскулярному отеку, нейрогенному воспалению (третья фаза). Четвертая фаза – это обратное развитие процесса.

При мигрени отмечаются повторные головные боли при отсутствии патологических симптомов в межприступном периоде. Выделяют две основные формы мигрени: без ауры (простая мигрень) и с аурой, которая может быть визуальной, сенсорной или моторной. Мигрени присущ сильный генетический компонент, важен тщательно собранный семейный анамнез (в 60% он отягощен по мигрени).

При мигрени типична односторонняя локализация боли, пульсирующий характер боли, полное улучшение самочувствия после короткого сна, могут быть такие симптомы как боль в животе, тошнота, рвота. Выделяют гемипарестетическую, гемиплегическую, афатическую, мозжечковую, вестибулярную формы мигрени, базилярную, вегетативную (паническую) мигрень, абдоминальную мигрень, доброкачественное пароксизмальное головокружение, дисфреническую мигрень, синдром циклической рвоты.

Мигрень у детей имеет свои клинические особенности: аура у детей встречается в 2 раза реже, чем у взрослых, продолжительность болевого приступа короче, чем у взрослых. Для детей, в отличие от взрослых, характерна билатеральная мигрень, может быть бифронтальная, битемпоральная, биокципитальная или диффузная, труднолокализуемая головная боль. Диагностические критерии простой мигрени без ауры включают: 5 приступов длительностью 4-72 ч, наличие одного из признаков: односторонняя боль, ощущается пульсация, боль умеренно выраженная или сильная, усиливается при физической нагрузке, а также один из двух признаков: тошнота и/или рвота, фото- или фонофобия (International Headache Society, Singer H.S., 1994).

Факторы, провоцирующие мигрень: эмоциональный стресс, физические нагрузки, голодание, употребление такой пищи как какао, шоколад, орехи, цитрусовые, сыр, копчености, яйца, томаты, консервы, красное вино, бобы, жирные и острые блюда и т.д., холодная вода, мороженое, прием алкоголя, курение, для девушек имеет значение фаза менструального цикла, изменение привычной формулы сна, длительная езда в транспорте, резкий свет, неприятные запахи, длительный просмотр телепередач, изменения погоды, соматические заболевания и др.

Для детей 5-10 летнего возраста особенно характерны «абдоминальные маски» мигрени. Для диагностики абдоминальной мигрени необходимо не менее 5 приступов, соответствующих ниже указанным следующим критериям: приступы боли в животе длительностью от 1 часа до 3 дней (без терапии), приступы боли характеризуются локализацией по средней линии, околопупочной или трудно локализуемой, боли тупые, средние или сильные по интенсивности, а во время боли в животе имеют место, по меньшей мере, два из следующих симптомов: анорексия, тошнота, рвота, бледность кожных покровов, при этом приступы боли в животе не связаны с другими заболеваниями.

Семейная гемиплегическая мигрень характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, проявляется аурой в виде парестезий, онемением в руке с распространением на язык, лицо, ногу с той же стороны. Офтальмоплегическая мигрень проявляется развитием в начале приступа или на высоте головной боли преходящих глазодвигательных нарушений. Базилярная мигрень бывает у девочек старшего школьного возраста в период полового созревания с картиной преходящих очаговых симптомов, обусловленных спазмом базилярной артерии и ее ветвей с распространением ишемического процесса в область ретикулярной формации ствола мозга, при этом остро возникают двустороннее нарушение зрения, шум в ушах, головокружение, атаксии, языковые нарушения. Дисфреническая мигрень – это пароксизмально возникающие нарушения поведения, агрессивность, дезориентация. Синдром «Алисы в Стране Чудес» - галлюцинации в сочетании с искаженным восприятием размера объектов. Мигренозный статус – приступ интенсивной мигренозной головной боли или несколько приступов, которые быстро следуют друг за другом, он длится более 3 дней, исключая время сна.

Педиатр должен знать диагностические критерии синдрома циклической рвоты и шире использовать этот термин, широко применяемый за рубежом. Это - стереотипные повторные эпизоды рвоты, сменяющиеся периодами полного благополучия. Приступы, как правило, сочетаются с бледностью кожных покровов и сонливостью. Диагностические критерии предусматривают наличие

не менее пяти приступов, соответствующих следующим признакам: эпизодические приступы интенсивной тошноты и рвоты, стереотипные для пациента, длительностью от 1 часа до 5 дней, рвота в период приступа случается, по меньшей мере, 4 раза в час, между приступами вышеуказанные симптомы не наблюдаются и отсутствует связь с другими заболеваниями.

Кластерная (пучковая) головная боль в детской практике встречается редко, но может наблюдаться у подростков. Патогенез болезни дискутируется, в частности известно, что при этом в наружной яремной вене отмечается повышение содержания некоторых болевых пептидов, вследствие чего предполагается нейрогенное происхождение боли с активацией чувствительных волокон тройничного нерва. Определенную роль могут играть дефект хеморецепторов каротидных телец на стороне боли, а также нарушения секреции отдельных гуморальных факторов. Чаще боль острая, сверлящая, односторонняя, преимущественно в области глазницы. Критерии диагностики кластерной головной боли: наличие резких, односторонних, многократных болевых атак в области глаза, периорбитальной и височной областях продолжительностью от 15 до 180 минут с частотой от 1 до 5 атак в день, преимущественно в ночное время суток. Характерны сопровождающие вегетативные проявления, такие как слезотечение, заложенность носа, потливость, синдром Горнера на стороне поражения.

Лицевые боли при заболеваниях глаз могут возникать при аномалии рефракции или при наличии другой офтальмологической патологии. Особо нужно помнить о спазме аккомодации, миопии у детей и подростков.

Одонтогенные боли являются одной из важных причин головных болей. Ввиду богатства иннервации зубов, участия соматических и вегетативных волокон, зубная боль является одной из наиболее трудно переносимых, вызывающих тяжелое страдание пациента, она способна к иррадиации в различные отделы краниофациальной области. Характер боли зависит в значительной степени от особенностей патологического процесса.

Лицевые боли при заболевании ЛОР-органов связаны с воспалительными заболеваниями уха и околоносовых пазух. Так, при остром фронтите боль локализована в лобной области с иррадиацией вверх и в область за глазами, при гайморите – в подглазничной области с иррадиацией в зубы и верхнюю челюсть, при этмоидите – между глазами и за ними с иррадиацией в височную область, при сфеноидите - в глубине головы и за глазами.

При опросе ребенка с головной болью врач должен обратить особое внимание на следующие аспекты: каков характер боли (попросить ребенка описать боль), каково время ее появления, локализация, длительность, интенсивность, с какими симптомами ассоциируется боль? Были ли травмы?

Это первый эпизод боли или она бывает часто, как часто, появляется ли в определенное время суток? После того как появилась боль, она усиливается, уменьшается или постоянная? От чего наступает облегчение? Что ребенок делает при боли, что сам ребенок видит как причину боли? Есть ли тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия? Усиливается ли боль при подъеме по лестнице, беге, занятиях спортом? Имеют ли место усталость после школьного дня, стрессы (например, беспокойство по поводу школьного задания), дефицит сна, выраженная эмоциональность, физическая усталость? Связана ли боль с изменением погоды, приемом пищи (какой)? Сколько раз из-за головной боли приходилось пропускать школу в течение последних месяцев и какова частота приступов во время школьных каникул? Регулярно ли питается ребенок и как спит? Какова средняя длительность ежедневного просмотра телевизора, работы за компьютером, занятий после школы, насколько интенсивны и продолжительны занятия в школе? Как указывалось выше, следует подробно расспросить семейный анамнез. В целом, тщательно собранный анамнез является решающим фактором в выяснении этиологии головной боли.

При клиническом осмотре, кроме углубленного неврологического осмотра, следует обратить внимание на осмотр кожи (для исключения нейрофиброматоза), выявление избыточной массы тела и ожирения, аускультацию надключичной, височной и затылочной областей, шеи (для подозрения на сосудистую мальформацию, артериит), выявление триггерных затылочных точек, исследование височно-нижнечелюстного сустава и параназальных пазух, осмотр зубов и полости рта. Очень важно проверить наличие или отсутствие менингеальных симптомов. Необходимо измерить артериальное давление, рекомендованы также исследование глазного дна и отоскопия.

Из параклинических методов исследования следует рассмотреть показания к нейрорадиологическому обследованию, в частности, КТ или МРТ показано при очаговых изменениях в неврологическом осмотре, подозрении на опухоль головного мозга, при персистирующей рвоте, при атипичной необычной головной боли, односторонней четкой ее локализации, прогрессирующей цефалгии, очень сильной и рефрактерной к терапии боли. Анализ крови исследуется в том числе и на предмет анемии. Рентгенологическое исследование околоносовых пазух необходимо для диагностики синусита. Электроэнцефалография рутинно не проводится детям с головной болью, но показана при пароксизмальных и/или фокальных болях, других симптомах, выявленных неврологом. Из сосудистых исследований рассматривают доплерографию и ангиографию по показаниям. Люмбальная пункция с исследованием ликвора показана не только при подозрениях на

менингит, но и субарахноидальном кровоизлиянии, тромбозе синусов, а также так называемом «псевдотуморе».

Нужно знать перечень тревожных симптомов при головных болях, требующих от врача особой осторожности, это - впервые возникшая боль, лихорадка, ригидность в области шеи, тошнота, рвота, внезапная интенсивная боль, ощущение «наплыва» к голове, нарастание боли при кашле, чихании, натуживании, подъеме тяжести, наличие потери сознания, ухудшения зрения, нарастание боли в динамике, боль, приводящая к ночным пробуждениям, боль, ассоциированная с другими неврологическими жалобами.

К заболеваниям, которые сопровождаются головной болью и угрожают жизни ребенка, относятся: злокачественная артериальная гипертензия, повышение внутричерепного давления, например, вследствие объемного образования или острой гидроцефалии, внутричерепные инфекции, например, менингит или энцефалит, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт. Головная боль может быть проявлением острой закрытоугольной глаукомы, однако это не типично для детского возраста.

В лечении головной боли очень важен учет основного заболевания и соответствующая терапия. Однако, независимо от причины цефалгии, заповедью каждого врача должна быть идея облегчения состояния пациента. При этом далеко не все средства, используемые при лечении цефалгии у взрослых, могут применяться в педиатрической практике вследствие возрастных ограничений.

Для большинства пациентов детского возраста, в том числе при головной боли напряжения и мигрени, препаратами первой линии в терапии являются такие неопиоидные анальгетики как нестероидные противовоспалительные средства (НВПС). Как известно, основные эффекты НВПС связаны с механизмом подавления активности циклооксигеназ (ЦОГ).

Циклооксигеназы являются ферментами, участвующими в образовании различных простаноидов из арахидоновой кислоты, которая освобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием фосфолипазы А<sub>2</sub>. Таким образом, ЦОГ регулируют превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицалин и тромбоксан. Ряд простагландинов является медиаторами и модуляторами воспаления и вызывают расстройства циркуляции, развитие отека, повышение болевой чувствительности, гипертермию, а также катализируют высвобождение гистамина, серотонина, брадикинина и др. Некоторые простагландины, такие как Е<sub>2</sub> и F<sub>2a</sub>, могут повышать чувствительность болевых рецепторов к физическим и химическим стимуляторам, например, к действию брадикинина, который в свою очередь

способствует высвобождению простагландинов из тканей. Таким образом, происходит взаимное усиление альгогенного действия.

Также имеются сведения о влиянии НПВС на центральные механизмы боли, не связанные с угнетением ЦОГ. Например, антиноцицептивный эффект НПВС частично связан с высвобождением эндогенных пептидов, обладающих анальгетическим влиянием типа эндорфинов. Имеет значение и влияние НВПС на таламические центры болевой чувствительности, которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре.

Хорошо изучено действие НВПС на боль. Так, блокада циклооксигеназы в центральной нервной системе приводит к анальгезирующему эффекту центрального генеза, а снижение содержания простагландинов в зоне воспаления - к противовоспалительному действию и обезболивающему периферическому эффекту за счет уменьшения болевой рецепции. Таким образом, свойственно двойное болеутоляющее действие - периферическое и центральное. Учитывая, что боль в мигренозном приступе трактуется как результат нейрогенного воспаления, ингибирующее влияние на выработку и активность медиаторов воспаления особенно важно, оно снижает сенсibilизацию болевых рецепторов к действию химических и механических раздражителей.

При выборе конкретной лекарственной формы для купирования эпизода головной боли целесообразно соблюдать принцип «от простого к сложному». Основные требования, предъявляемые к препаратам при этом - эффективность, безопасность, быстрота действия. Препаратом первой линии, средством выбора в педиатрии для купирования острого приступа головной боли (легкой и средней интенсивности) является парацетамол (ацетаминофен).

Нефармакологические методы лечения головной боли имеют важное значение и направлены на основные механизмы, участвующие в формировании головной боли. Здесь обсуждаются такие методики как нормализация режима сна, массаж, психологическая коррекция, аутогенная тренировка, дыхательно-релаксационная терапия, иглорефлексотерапия, постизометрическая релаксация, занятия йогой, метод биологической обратной связи и др.

Все популярней в современной медицине становятся гомеопатические средства, в том числе комплексные. К таким относятся, в частности, средства, содержащие гинкго билоба, омелу белую и боярышник.

Таким образом, головные боли - одна из частых жалоб, с которой больные обращаются к врачу, она актуальна у детей и подростков. При курации пациента с цефалгией в педиатрии должен быть мультидисциплинарный подход, в терапии важно учитывать основное заболевание и современные подходы в фармакотерапии боли.



## **ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ-ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

**Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я.**

*Украинская медицинская стоматологическая академия*

На протяжении последних лет генетика бронхиальной астмы (БА) стала центром активных международных исследований и является активно развивающейся областью медицины. Однако темп накопления сведений о конкретных генах, участвующих в возникновении и развитии атопии существенно уступает известным знаниям о молекулярных механизмах астмы. Будет ли возможно в будущем предсказать развитие БА, базируясь на генетическом тестировании? Прогностическая величина тестирования единственного гена при полигенном наследовании болезни очень ограничена как для диагностики, так и в профилактических целях. В будущем прогноз астмы, возможно, будет основываться на оценке комплекса генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, вместе содействующих развитию, персистенции, прогрессированию или ремиссии БА. Наряду с этим - изучение генома самого человека становится важной областью генетических исследований, поскольку адекватная оценка риска индивидуальной предрасположенности к бронхиальной астме может быть получена только при наличии достаточно полной информации о патогенетических механизмах заболевания и, прежде всего, о генах, которые их кодируют.

Еще отечественным генетиком А.С. Серебровским (1939) было высказано положение, обозначенное им как противоречие «единства бесконечного числа признаков и конечного числа генов», нашедшее, спустя более полувека, развитие в геномных исследованиях человека и обсуждение проектов «Феном человека» [Freimer, Sabatti, 2003] и «Феном мыши» [Paigen, Eppig, 2000]. «Важное различие между геномом и феномом состоит в том, что в то время как геном ограничен (приблизительно 3 млрд. пар оснований у человека), феном - нет (его предел зависит от того, как далеко мы хотим двигаться)» - эта мысль, сформулированная К. Paigen и J.T. Eppig (2000) тождественна положению А.С. Серебровского (1939). Подмеченное сходство взглядов классика генетики XX века и современных исследователей генома человека на гено-фенотипические взаимоотношения является обоснованием перспективности высказываемых ранее гипотез о том, что клинически БА может контролироваться различными генами подверженности [Becker et al., 1998], а значит различные аллельные варианты формируют различные фенотипы БА.

В последние годы генетические исследования при астме стали активной областью изучения и ведутся по нескольким направлениям: выявление вариантов генов, которые могут предсказать ответ на терапию, выявление вариантов генов, которые связаны с развитием болезни и играют решающую роль в патофизиологии заболевания. На сегодняшний день верифицировано более 50 генов, которые важны в развитии БА. Все это делает понятным клинический полиморфизм заболевания и определяет важность проведения дальнейших исследований в этом направлении. Определение указанных взаимодействий является ключом к созданию эффективных профилактических стратегий. Важное место в организации профилактических программ всех уровней имеет определение групп риска, которые выявляются с учетом прогностических маркеров заболевания.

Несмотря на такой прорыв в изучении БА, практическое здравоохранение продолжает испытывать большие трудности в осуществлении ранней диагностики бронхиальной астмы и отбора для первичной профилактики групп лиц, реально угрожаемых по развитию этого заболевания. Неадекватная лекарственная терапия, назначаемая в рамках альтернативных диагнозов в течение многих лет, является причиной развития синдрома лекарственного отягощения бронхиальной астмы, что ведет к развитию лекарственных осложнений и прогрессированию основного заболевания, в патогенезе которого лежит аллергическое воспаление с последующим ремоделированием дыхательных путей. Поэтому, на современном этапе практического здравоохранения тяжелые формы БА остаются по-прежнему актуальной проблемой.

Учитывая устойчивую тенденцию к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи, большой интерес представляет изучение причинных факторов, способных приводить к развитию тяжелых форм БА, предрасполагающих к неконтролируемому течению заболевания. Диагностически важна информативность биологических маркеров наследственного предрасположения – физиологических признаков, частота встречаемости которых у больных выше, чем в общей популяции. Концептуальную основу предиктивной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме, который способствует появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности клеток и может реализоваться в атопический фенотип.

В поисках генов-кандидатов БА наш интерес сосредоточился на девятой хромосоме, в которой содержатся гены, контролирующие нормальное функционирование врожденного иммунитета. Исследования показывают, что

эта область генов отвечает за защитную функцию организма от патогенов внешней и внутренней среды. Кроме того, адекватная реакция врожденного иммунитета отождествляется с нормальной активностью адаптивного иммунитета. Точечные замены в четвертом экзоне девятой хромосомы (однонуклеотидный полиморфизм, ОНП), могут нарушить структуру Toll-подобного рецептора 4, тем самым провоцируя дисфункцию врожденной иммунной системы при взаимодействии с липополисахаридом, что возможно и лежит в основе дисбаланса  $T_1/T_2$  хелперов в раннем детском возрасте. Поскольку различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер течения воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении чужеродных агентов, изучение распространенности однонуклеотидных замен у детей с бронхиальной астмой особенно актуально.

**Цель исследования:** изучить гено-фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей с полиморфизмом гена Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) с последующим обоснованием лечебной тактики.

**Объекты и методы исследования.** Нами обследована группа детей с бронхиальной астмой в возрасте 6-10 лет. Группу контроля составили 95 практически здоровых лиц с базы генетических образцов НИИ Генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «УМСА». Полиморфизм TLR4 (Asp299Gly) определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров.

**Результаты исследования.** Анализируя результаты молекулярно-генетического исследования распространенности полиморфизма Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4 в группе больных детей и сравнивая с соответствующими данными детей без аллергических заболеваний, выявлено, что у 96,85% здоровых обследуемых определялся нормальный генотип TLR4 (AA) и два мутантных – частота гетерозигот (AG) составила 2,1%, гомозигот (GG) – 1,05%. У детей с atopической БА частота мутантного гетерозиготного и гомозиготного генотипов в 5,39 и 1,79 раза соответственно превышала показатели контроля (AG - 11,32%, GG - 1,88%,  $p=0,0385$ ). Кроме того, мутантная аллель 299Gly у пациентов с астмой выявлялась в 5 раз чаще, чем в группе контроля.

В работах Фагерасса показано, что в результате однонуклеотидного полиморфизма происходит замена аспарагиновой аминокислоты на глициновую Asp299Gly в позиции 1187 (rs4986790). Эта мисенс-мутация в четвертом экзоне гена TLR4 (хромосома 9q32–33) меняет внеклеточную область Toll-подобного рецептора 4, приводя к потере отрицательного заряда в позиции 299, нарушая тем самым, процесс распознавания бактериального ЛПС

и угнетая транслокацию ядерного фактора каппа- $\beta$  (NF $\kappa$  $\beta$ ) в ядро, что сопровождается дисбалансом синтеза цитокинов.

Согласно полученных результатов в распространенности однонуклеотидного полиморфизма, с целью дифференциации особенностей манифестации и течения atopического процесса, нами сформированы две подгруппы больных: с диагностированным полиморфизмом Asp299Gly (генотипы AG, GG) и с нормальным распределением аллелей генотипом AA гена Toll-подобного рецептора 4.

В группах обследованных детей atopическая бронхиальная астма характеризовалась существенной вариабельностью по срокам манифестации. Как выяснилось, генотипы Asp/Gly и Gly/Gly у больных первой подгруппы ассоциировались с ранней манифестацией клинических явлений до 3-летнего возраста. Согласно полученных данных, у пациентов с полиморфизмом средний возраст появления первых симптомов БА составил  $1,8 \pm 0,47$  лет, а у больных с нормальным генотипом -  $5,16 \pm 0,32$  лет. В работах Holloway JW., 2010г. и Lundberg A., 2008г. показано, что раннее начало БА связано с более значимыми легочными нарушениями и персистенцией симптомов у взрослых. Поэтому установление генотипа Toll-подобного рецептора 4, может способствовать своевременной постановке диагноза БА и обоснованному назначению базисной противовоспалительной терапии, так как диагностика бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста осложняется «масками» БА, требует много времени для дифференциации и откладывает назначение базисной терапии на длительный период.

Исследуя особенности течения респираторных проявлений аллергии, нами подчеркнуто превалирование количества эпизодов бронхообструкции у пациентов с мутацией, что в 3 раза выше соответствующих данных детей с нормальным генотипом. Поэтому, риск формирования тяжелых форм БА достоверно выше у пациентов с полиморфизмом гена TLR4. Нормальный аллель 299A значительно уменьшает вероятность персистенции тяжелых вариантов болезни, в то время как носительство аллеля 299G увеличивает возможность ранней манифестации бронхиальной астмы, а также способствует прогрессированию и неконтролируемому течению патологии.

Важно отметить, что в период реализации БА ни один из пациентов первой подгруппы не получал соответствующей ступенчатой терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, а лечебная тактика была сконцентрирована вокруг симптоматического лечения. Генотипы Asp/Gly и Gly/Gly у больных первой подгруппы ассоциировались с развитием более тяжелых и неконтролируемых форм астмы, в то время как у больных с

нормальным распределением аллелей TLR4 наблюдалась реализация БА легкой степени.

Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1) были нарушенными у большинства носителей генотипа GG гена TLR4 и составили в среднем  $71,43 \pm 5,8\%$  ( $p=0,001$ ), что значительно ниже соответствующих данных у детей с нормальным распределением аллелей ( $84,9 \pm 8,7\%$ ). Такие же результаты получены британскими учеными, которые подтвердили влияние изучаемого полиморфизма на усиление гиперреактивности бронхиального дерева.

Оценивая становление симптомов астмы у больных с полиморфизмом, мы выявили клинические особенности, подтверждающие патогенетический вклад мутантной аллели 299Gly в формирование atopического «марша» у детей. На сегодняшний день не секрет, что нарушение барьера пищеварительного тракта, представленного анатомическим, физиологическим и иммунным компонентами, может способствовать манифестации аллергического диатеза и atopического дерматита. Среди обследованных с БА, дисбактериоз кишечника чаще выявлялся у детей с полиморфизмом врожденных компонентов иммунной системы, который находится, согласно литературных данных, в прямой корреляционной связи с мутантным генотипом Asp299Gly гена TLR4. Учитывая важнейшую роль Toll-подобного рецептора 4 в формировании оральной толерантности и торможении аллергических реакций у новорожденных детей, его дисфункция способствует нарушению продукции дендритными клетками цитокинов, которые контролируют баланс соотношение Th1/Th2 лимфоцитов.

Сопутствующие аллергические заболевания наблюдались у большинства обследуемых. Манифестация atopического дерматита (АД) у больных первой подгруппы наблюдалась в возрасте до 1 года, в то время как для других пациентов характерной была более поздняя клиника кожного синдрома. Среди больных с нормальным генотипом преобладали дети с легким течением АД, а тяжелые формы кожных проявлений atopии отмечены у пациентов с диагностированной мутацией. Персистирующий аллергический ринит более чем в 3 раза чаще реализовался у детей первой подгруппы, чем у больных с нормальным генотипом ( $p<0,001$ ). Ретроспективное изучение анамнеза заболевания дало возможность установить более раннее формирование респираторных форм аллергии у детей с полиморфизмом Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4: эпизоды обструктивного бронхита ( $p<0,001$ ) и стенозирующего ларинготрахеита на первом году жизни более чем в 3 и 4 раза соответственно превосходили данные показатели пациентов с нормальным генотипом ( $p<0,001$ ).

Таким образом, генетически детерминированный полиморфизм Asp299Gly Toll-подобного рецептора 4 является маркером системности atopического процесса, определяющего высокий риск ранней манифестации патологии и тяжелое течение atopической бронхиальной астмы, что отвечает задачам первичной профилактики, направленной на предотвращение иммунологической сенсибилизации, а также вторичной, сориентированной на предупреждении развития системности процесса у больных с atopическим дерматитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом.

Рекомендации, постулированные повторными редакциями GINA, составляют основу базисной терапии БА. Развитие исследований, направленных на расширение профилактических и терапевтических возможностей по профилактике и лечению больных БА, должно быть сконцентрировано на доклинической диагностике и предохранении лиц повышенного риска от реализации имеющихся биологических дефектов. В случаях возникновения характерной симптоматики заболевания – эффективное лечение, базовой основой которого являются рекомендации GINA, дополненные персонализированной терапией с учетом клинко-патогенетических вариантов.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективными препаратами для контроля бронхиальной астмы являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые в рекомендуемых низких дозах хорошо переносятся и считаются безопасными препаратами. Одна из причин распространенной фобии при назначении гормональных препаратов обусловлена неконтролируемым назначением препаратов системного действия, показания к назначению которых весьма ограничено. Ингаляционные кортикостероиды имеют существенные преимущества перед системными и, согласно рекомендациям GINA, показаны всем больным с персистирующим течением БА.

При лечении астмы в настоящее время применяют "ступенчатый" подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести астмы. Цель этой лечебной тактики состоит в достижении контроля над заболеванием с применением наименьшего количества препаратов. Объем терапии и частота приема лекарств увеличиваются (ступень вверх), если течение астмы ухудшается и уменьшаются (ступень вниз), если ее течение хорошо контролируется.

При отсутствии адекватной терапии длительное аллергическое воспаление в дыхательных путях способствует ремоделированию с развитием необратимых изменений в бронхо-легочной системе. Достижение долгосрочного контроля является основной целью лечения БА, что в полной

мере зависит от интеграции умений и знаний врача, самого пациента, лечебного препарата и способа его доставки в дыхательные пути.

У большинства пациентов с легкой БА при использовании низких доз ИГКС (например, 100–200 мкг будесонида в сутки) наблюдается выраженное и быстрое уменьшение симптомов, улучшение показателей функции легких и достижение контроля над заболеванием [Pauwels RA, Pedersen S, 2003]. Некоторым больным для оптимального контроля над БА, вызванной физической нагрузкой, требуется применение более высоких доз (400 мкг в сутки). И лишь небольшая часть пациентов при неадекватном контроле заболевания нуждается в назначении высоких доз ИГКС, которые могут быть увеличены до эквивалентной 800 мкг беклометазона дипропионата. [Adams NP, 2005; Powell H, 2004]. При тяжелом течении астмы необходимо длительно применять топическую противовоспалительную терапию, а при достижении эффекта дозу необходимо снизить.

Какой ингаляционный глюкокортикостероид избрать, чтобы достичь успеха? Этот вопрос всегда стоит перед врачом, так как в разнообразии названий не просто определиться, а определившись, не просто убедить больного в правильности и экономичности назначения.

Уникальность беклометазона дипропионата состоит в том, что, являясь «пролекарством» со слабой активностью к глюкокортикостероидным рецепторам, он, попадая в легкие, превращается в активный метаболит — беклометазона-17-монопропионат, который и оказывает мощное противовоспалительное действие. При последующем всасывании из легких препарат метаболизируется в беклометазона-15-монопропионат со слабой активностью. Это объясняет низкую вероятность системных побочных эффектов при высокой местной активности препарата.

Более чем 30-летний успешный клинический опыт применения беклометазона показал, что по всем показателям это лекарственное средство является одним из наиболее эффективных при проведении плановой терапии БА. Именно поэтому беклометазона дипропионат стал общепризнанным «золотым стандартом» среди ингаляционных глюкокортикостероидов.

Следует отметить, что контроль БА обусловлен не только эффективностью действующего вещества, его фармакологическими особенностями. Эффективность доставки действующего вещества к месту непосредственного действия, то есть к бронхам, влияет на конечный результат не меньше, чем само лекарство. Неправильна ингаляция, как правило, сопровождается нарушением доставки действующего вещества в дыхательные пути пациента и высокой депозицией его в ротоглотке с развитием локальных осложнений. Неправильная техника ингаляции — проблема, приводящая к

плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту пользования ингалятором. А для маленьких пациентов с тяжелой степенью бронхиальной обструкции, выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, слабостью дыхательной мускулатуры, дискоординацией движений чрезвычайно важна эффективная доставка лекарственного вещества в легкие.

Этот недостаток можно устранить благодаря использованию ингаляторов, которые приводятся в действие непосредственно вдохом пациента и не требуют синхронизации вдоха с нажатием на баллончик с действующим веществом. Не менее актуальным является и то, что дозированный ингалятор, активируемый вдохом, срабатывает даже при самых низких показателях мощности вдоха — 10–25 л/мин, что позволяет использовать его всем пациентам, даже с болезнью в стадии обострения, в том числе детям, имеющим низкий, а иногда подпороговый, уровень мощности вдоха.

Гидрофторалкановый (бесфреоновый) раствор беклометазона дипропионата формирует очень мелкие частицы аэрозоля (до 1,1 мкм), которые глубоко проникают в нижние отделы дыхательных путей, обеспечивая там его высокую депозицию и уменьшение накопления лекарственного вещества в ротоглотке.

В 1979 г. Бенгт Самуэльсон с коллегами раскрыл новую группу метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся липоксигеназным путем из лейкоцитов. Эти компоненты стали именовать лейкотриенами (ЛТ). Они не накапливаются в клетках, но после клеточной активации образуются из арахидоновой кислоты, которая выделяется из мембран фосфолипидов под воздействием фосфолипазы А<sub>2</sub>. Оказалось, что цистениловые лейкотриены обладают наиболее сильным констрикторным действием на гладкую мускулатуру дыхательных путей *in vitro*, в 10 тысяч раз более сильную, чем гистамин [S.-E. Dahlen., 1993], и вызывают другие эффекты, характерные для бронхиальной астмы, такие как тканевой отек, секреция слизи, стимуляция клеточной инфильтрации ткани легкого, что позволило отнести цистениловые лейкотриены к медиаторам астматической обструкции дыхательных путей. В результате этих наблюдений был открыт потенциально новый класс противоастматических препаратов — антилейкотриенов, которые разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов.

Как известно, около 70% детей с бронхиальной астмой составляют пациенты с легкими и среднетяжелыми формами болезни. Именно с ними ежедневно сталкивается в своей повседневной работе детский врач-аллерголог. Для предупреждения развития тяжелой бронхиальной астмы и инвалидизации детей необходима разработка адекватных схем лечения именно этих форм



болезни. Особенностью течения бронхиальной астмы у детей является также то, что нередко у них имеются другие сопутствующие аллергические проявления, например аллергические ринит, конъюнктивит, кожные и гастроинтестинальные аллергические проявления. Это предопределяет необходимость системного воздействия на различные звенья патогенеза аллергии.

Согласно программе PRACTALL (2008) пациентам с легким течением БА можно назначать антагонисты лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии (уровень доказательности А); накоплены данные относительно применения этой группы препаратов в качестве комбинированной терапии с ИГКС у пациентов с персистирующим течением заболевания (уровень доказательности А). Антилейкотриены характеризуются хорошей переносимостью, высокой эффективностью, привлекательной для детей формой и хорошими вкусовыми качествами, простотой и удобством применения.

К сожалению, почти у 1/3 больных не удаётся достичь желаемой степени контроля над заболеванием с помощью базисной противовоспалительной терапии высокими дозами комбинированных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами). В то же время, ключевая роль в патогенезе БА отводится иммуноглобулину Е (IgE), ответственному за инициацию аллергической реакции и завершающейся выбросом целого ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления болезни. При этом в ответ на антигенную стимуляцию В-лимфоциты продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела, которые способны связываться с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов. При повторном контакте с причинным аллергеном его связывание с молекулами IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к обострению БА. Поэтому воздействие на этот механизм аллергии является привлекательной мишенью в плане терапевтических воздействий.

С этой целью был разработан оригинальный препарат анти-IgE-антител – омализумаб, представляющий собой сложный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному Сε3 фрагменту IgE человека.

Препарат связывается с определённым участком молекулы IgE, с тем же локусом, который обычно взаимодействует с IgE-рецептором. При этом формируются небольшие по размеру, биологически инертные, не связывающие

комплемент комплексы, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает сразу несколько ключевых звеньев воспалительного каскада. Он связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, значительно снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов (FcεRI-рецепторов) на поверхности тучных клеток и базофилов, что сопровождается уменьшением активации тучных клеток и сенсибилизации, а также сокращением притока эозинофилов и их активации. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов и уменьшение воспаления. В итоге снижается выраженность симптомов обострения бронхиальной астмы.

Применение анти-IgE (омализумаб) ограничивается пациентами с повышенным уровнем IgE в сыворотке. Индивидуальные дозы зависят от исходного уровня иммуноглобулина E в сыворотке крови и массы тела пациента. Режим применения препарата удобен как для врача, так и для пациента: анти-IgE-антитела вводятся подкожно один раз в 2 или 4 недели. Достоверно спрогнозировать на основании исходных значений оценочных параметров, какие пациенты получают максимальную пользу от лечения Ксоларом, достаточно трудно. Поэтому через 12-16 недель после начала лечения врач проводит общую оценку его эффективности по степени улучшения контроля над астмой для принятия решения о продолжении терапии.

Резюмируя данные GINA-2006 омализумаб является единственным препаратом для адъювантной терапии неконтролируемой астмы на 5-й ступени лечения, имеющим уровень доказательности А. По результатам многочисленных рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований препарат может назначаться в дополнение к терапии средними или высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия, а также другими препаратами для контроля БА.

Учитывая широкие терапевтические возможности и доказанную высокую эффективность у наиболее тяжёлого контингента больных с трудно контролируемым течением заболевания, следует полагать, что терапия омализумабом, очевидно, найдёт своё достойное место в арсенале современных противоастматических средств.

Хотя медикаментозное лечение БА является высокоэффективным методом контроля симптомов и улучшения качества жизни, необходимо при любой возможности принимать меры для предотвращения развития симптомов БА или обострений БА путем уменьшения или устранения воздействия факторов риска. В настоящее время существует лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для профилактики БА, так как в

развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца не выясненные механизмы. Интенсивные исследования в этом направлении продолжаются; однако до разработки эффективных мер профилактики БА основные усилия должны быть направлены на предотвращение симптомов и приступов БА.

Концептуальную основу профилактической медицины составляют представления о генетическом полиморфизме, который способствует появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности клеток и может реализоваться в атопический фенотип. В перспективе первичная профилактика будет единственным неоспоримым направлением в сохранении и поддержании здоровья нации.

Для эффективного предупреждения аллергии все стадии профилактики должны быть объединены как в действиях врача, так и в сознании каждого члена семьи, с которым работает специалист. Мероприятия по профилактике БА могут быть направлены на предупреждение аллергической сенсibilизации (т.е. развития атопии, которая, вероятно, играет наиболее важную роль в развитии БА в пренатальном и перинатальном периодах) или на профилактику развития БА у сенсibilизированных пациентов.

В современном понимании применительно к БА, первичная профилактика подразумевает предупреждение иммунологической сенсibilизации (то есть – появления специфических IgE). Поскольку атопические заболевания начинаются, как правило, именно с атопического дерматита, а он у грудных детей обычно связан с пищевой аллергией, первичная и вторичная его профилактика во многом определяется мероприятиями по предупреждению пищевой сенсibilизации. Вскармливание только грудным молоком в первые месяцы жизни сопровождается более низкой заболеваемостью БА у детей [Friedman NJ, Zeiger RS., 2005; Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. 2001]. Кроме того, вскармливание детей материнским молоком снижает частоту бронхиолитов и инфекционной астмы (возможно, вызванной респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией) в грудном возрасте вследствие передачи ребенку материнских противовирусных антител. Установлен повышенный риск развития атопического дерматита у недоношенных детей, что, по мнению авторов исследования, связано с пищевой сенсibilизацией и объясняется повышенной абсорбцией пищевых антигенов из желудочно-кишечного тракта. Риск возрастает при наличии наследственной предрасположенности к атопии. В отношении таких детей было установлено, что грудное вскармливание в сравнении с кормлением смесями на основе коровьего молока, оказывает отчетливый профилактический эффект в отношении атопического марша.

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что специальная диета матери во время беременности оказывает профилактический эффект в предупреждении развития аллергических заболеваний у ребенка. Это означает, что не рекомендуется ограничивать беременных в питании вне зависимости от того, имеется ли риск атопического заболевания у ребенка или нет, а продолжить дальнейшие изучения иммунного ответа плода на пищевые и другие антигены, так как данные о значении внутриутробной сенсибилизации в индуцировании аллергии достаточно противоречивы [Jones CA, Holloway JA, Warner JO. 2000; Arshad SH. 2005].

Единственным доказанным и признанным вмешательством, способным предупредить развитие БА, является отказ матери от курения во время беременности и после рождения ребенка. Воздействие табачного дыма в пренатальном и постнатальном периодах сопровождается вредными эффектами, в частности замедленным развитием легких и повышенным риском развития у детей заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами [Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME., 1999.]. Курение матери во время беременности и после рождения ребенка влечет за собой нежелательные последствия (уровень доказательности В).

Таким образом, генетически детерминированная атопия ассоциирована с высоким риском развития БА. Процесс сенсибилизации развивается эволюционно, начинаясь с внутриутробного этапа, когда закладывается потенциальный риск атопии, а после рождения происходит прогрессирующее расширение ее «плацдарма» в виде манифестации «аллергического марша» уже в раннем детском возрасте. Изучив гено-фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей с полиморфизмом гена Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) определен высокий риск развития неконтролируемого течения заболевания. Поэтому, индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования их сопоставления с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов, позволяет осуществить раннюю диагностику генетически детерминированных заболеваний и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения прогрессирования патологического процесса.

## СИНДРОМ ТОКСИКОЗА С ЭКСИКОЗОМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кузнецов С.В., Ольховская О.Н.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Токсикоз с эксикозом – это патологическое состояние, развивающееся, как правило, при кишечных инфекциях, характеризующееся наличием токсемии, дегидратации (эксикоза) и в ряде случаев - бактериемии с развитием септических очагов.

Эксикоз - резкое уменьшение содержания воды в организме, обусловленное недостаточным поступлением или чрезмерным выведением ее. Главной причиной развития синдрома токсикоза с эксикозом у детей раннего возраста являются диарейных заболеваний, которых только по официальным данным в мире регистрируется до 275 млн случаев ежегодно. В структуре детской смертности от инфекционных болезней в странах СНГ удельный вес острых кишечных инфекций (ОКИ) превышает 30-50%. ОКИ являются наиболее распространенными заболеваниями среди детей раннего возраста, имеют высокую частоту развития тяжелых и осложненных форм, постинфекционных нарушений пищеварения.

По механизму развития диареи различают инвазивные и секреторные.

### Классификация ОКИ по типу диареи

<i><b>Тип диареи и топический диагноз</b></i>	<i><b>Возбудители</b></i>	<i><b>Клинические синдромы</b></i>
<b>Инвазивный:</b> (экссудативная диарея) – гастроэнтероколит – энтероколит – колит	Шигеллы, Сальмонеллы ЭПЭ, ЭИЭ, Иерсинии Кампилобактер, Клостридии, Клебсиеллы, Синегнойная палочка, Стафилококк, Энтеробактер, Протей	Синдром нейротоксикоза (токсическая энцефалопатия) Синдром дегидратации (токсикоз с эксикозом) ИТШ
– дистальный колит – гемоколит	Шигеллы, Сальмонеллы, Энтероинвазивные эшерихии. Некротоксин-продуцирующие штаммы: кампилобактера, Клостридий, Синегнойной палочки, Протея	Токсико-септический или токсико- дистрофический синдром
	Энтерогеморрагические эшерихии и Шига-токсин продуцирующие штаммы шигелл, сальмонелл, иерсиний.	Гемолитико- уремический синдром (Гассера)

<b>Секреторный</b> (водянистая диарея без явлений метеоризма) - энтерит - гастроэнтерит	Холерные вибрионы Энтеротоксигенные штаммы: Эшерихий, Клебсиеллы, Кампилобактера, Клостридии, Синегнойной палочки, Стафилококка, Протея, Иерсиний	Синдром дегидратации (токсикоз с эксикозом)
<b>Осмотический</b> (водянистая диарея с явлениями метеоризма) - энтерит - гастроэнтерит	Ротавирусы, астро-, калици-, торо- и вирусы группы Норфолка. Респираторно-кишечные корона-, адено-, реовирусы.	Синдром дегидратации (токсикоз с эксикозом)
<b>Смешанный тип</b> (инвазивно-секреторный, инвазивно-осмотический)	Бактериально-бактериальные, или вирусно-бактериальные микст-инфекции	Возможно развитие любого клинического синдрома

Ниже приведены схемы развития различных диарей.

*Схема развития инвазивной (экссудативной) диареи:*

1. Повреждение поверхностного слоя гликокаликса с адгезией и внедрением возбудителя в стенку кишки.
2. Повреждение энтероцитов.
3. Развитие местного воспаления.
4. Выделение в просвет кишки экссудата, содержащего слизь, белок, кровь.
5. Выделение эндо-/экзо-токсинов и попадание их в кровь, развитие интоксикации (нейротоксикоза).

*Схема развития секреторной (водянистой) диареи без явлений метеоризма:*

1. Адгезия бактерий.
2. Выделение энтеротоксина.
3. Активация аденилатциклазы /гуанилатциклазы и повышение синтеза цАМФ и цГМФ.
4. Усиление секреции воды и электролитов в просвет кишки энтероцитами в соотношении: 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида в 1 л испражнений.
5. Потеря жидкости и развитие водно-электролитных нарушений.

*Схема развития осмотической (водянистой) диареи с явлениями метеоризма (ротавирусные диареи):*

1. Внедрение вирусов в высокодифференцированные клетки ворсинок.
2. Повреждение энтероцитов.
3. Формирование функционально незрелых эпителиоцитов.
4. Недостаточность дисахаридаз - вторичная лактазная недостаточность.
5. Накопление нерасщепленных дисахаридов в просвете кишки.
6. Повышение осмотического давления в толстой кишке.
7. Нарушение реабсорбции воды и электролитов.
8. Развитие водно-электролитных нарушений.

Терапия ОКИ у детей основывается на этиопатогенетических принципах, среди которых первоочередное место занимает регидратационная терапия с целью восстановления нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, гемодинамики, нейтрализации накопившихся токсических продуктов. Патогенетически значимым является нарушение водно-электролитного баланса организма ребенка.

Как известно, жизнедеятельность всех клеток организма зависит от воды: из нее в клетку поступают питательные вещества и в нее же выделяются продукты метаболизма. Вода играет важную роль в метаболических функциях организма и должна поступать из внешних источников. Относительное содержание воды в организме зависит от возраста ребенка: у эмбриона – 97%, новорожденного – 80%, ребенка первого полугодия – 70%, у детей от 6 мес до 14 лет – 60% от массы тела.

Выделяют основные механизмы регуляции объема жидкости:

- осмотические и объемные (доминирующие) рецепторы
- гипоталамус, задняя доля гипофиза (антидиуретический гормон)
- собирательные почечные трубочки.

Патология метаболизма воды тесно связана со сдвигами электролитного состава и, прежде всего с патологией обмена натрия, у детей раннего возраста быстро приводит к выраженным клиническим проявлениям. Суточный оборот воды у детей раннего возраста составляет 25% общего количества жидкости, в то время как у взрослых достигает только 6%.

Различают свободную, конституционную и связанную воду в организме человека.

1. Свободная (мобильная) вода, основа вне- и внутриклеточной жидкости, обладает подвижностью, является растворителем твердых, газообразных и жидких веществ. Ее баланс учитывают при проведении инфузионной терапии.

2. Конституционная (оксидантная, эндогенная) вода, освобождается при окислении молекул белков, жиров и углеводов. Ее объем зависит от возраста:

- дети раннего возраста – 7-10 мл/кг/сут
- до- и школьного возраста – 7-8 мл/кг/сут
- подростки и взрослые – 6-7 мл/кг/сут

3. Связанная вода – входит в состав коллоидов, определяя их структуру и биологические свойства.

**Внеклеточное пространство** состоит из трех пространств. *Первое*, внутрисосудистое пространство, представлено плазмой крови (5% массы тела). *Второе*, интерстициальное пространство, состоит из жидкости между клетками. *Третье*, трансклеточное пространство, включает желудочно-кишечные соки, желчь, спинномозговую жидкость, мочу в мочевыводящих путях, внутриглазную, брюшинную, плевральную, перикардальную и синовиальную жидкости (1-3% массы тела). Движение жидкости с растворенными в ней веществами между различными водными пространствами организма происходит по законам осмоса и под действием основных сил: осмотического давления, гидростатического давления и онкотического давления. Основной катион внеклеточной жидкости (экстрацеллюлярной - ЭЦЖ) – натрий ( $\text{Na}^+$ ), уровень которого колеблется в пределах 130-145 ммол/л, основной катион внутриклеточной жидкости – калий ( $\text{K}^+$ ) (норма содержания  $\text{K}^+$  плазмы=3,5-5,4 ммол/л).

Обмен воды между внеклеточным пространством и клеткой связан с созданием и поддержанием трансмембранного осмотического градиента, интенсивность активного транспорта калия и натрия из клетки за счет энергозависимых процессов.

Проведение регидратационной терапии должно быть направлено на поддержание гомеостаза – поддержание осмолярности плазмы в пределах 285-295 мосм/л. С этой целью необходимо учитывать, что количество потребляемой жидкости и конституциональной жидкости должно соответствовать физиологическим потерям, которые у детей определяются возрастом ребенка. Так, потери через кожу и легкие у детей раннего возраста составляют 20-30мл/кг, у подростков – 10-15 мл/кг; потери через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) у детей раннего возраста 25 – 50 мл/кг, у подростков – 10-25 мл/кг; с мочевыделением - у детей раннего возраста – 50-90 мл/кг, у подростков – 20-30 мл/кг.

При проведении регидратационной терапии (особенно парентеральной), необходимо учитывать особенности обмена веществ у детей раннего возраста. Так, фильтрационная способность почек у детей грудного возраста в 5 раз меньше, чем у взрослого, что может быть причиной развития гипернатриемии в



связи с ограничением гломерулярной фильтрации ионов натрия как защитной реакции на гиповолемию. Резорбция из клеток ионов натрия происходит быстрее, чем резорбция ионов калия. Тенденция к гиперосмии развивается в первые часы токсикоза, когда выражена симпатикотония, которая сопровождается сгущением крови; потерей кислорода тканями; гипергликемией; кетонемией; гипернатриемией; повышением содержания мочевины, аминокислот; ограничением способности выделять ионы натрия в кишечник. Это является предпосылкой контроля поступления ионов натрия (не более 3-7 ммоль/кг в сутки) при проведении инфузионной терапии.

К классическим признакам дегидратации относят:

- прогрессирующее ухудшение общего состояния ребенка,
- потеря массы тела,
- олигурия, анурия,
- темно-желтый цвет мочи,
- снижение эластичности кожи и тургора мягких тканей,
- частый слабого наполнения пульс,
- сухость слизистых,
- запавшие глаза и родничок.

Различают следующие степени эксикоза, которые определяются процентом потери массы тела ребенка:

I степень (легкая) – потеря жидкости до 5% массы тела у детей раннего возраста и до 3% у детей старшего возраста;

II степень (средняя) – потеря жидкости до 10% массы тела у детей раннего возраста и до 6% у детей старшего возраста;

III степень (тяжелая) – потеря жидкости до 15% массы тела у детей раннего возраста и до 9% у детей старшего возраста.

Острая потеря жидкости более 15% массы тела у детей раннего возраста приводит к необратимым изменениям в тканях и редко совместима с жизнью. При невозможности определения процента потери массы тела (если масса тела до болезни не известна), используют клинические симптомы с целью определения степени дегидратации.

**Дифференциальная диагностика клинических проявлений кишечного токсикоза  
с эксикозом I-III степеней**

Симптомы	I степень (до 5%)	II степень (5-10%)	III степень (до 15%)
Состояние ЦНС	Без изменений	Возбуждение, возможна вялость	Угнетено, сознание коматозное, судороги
Гемодинамика (УЗИ), ЧСС	Нормодинамичес- кий тип гемодинамики, умеренная тахикардия	«Псевдонормоди- намический» тип гемодинамики, тахикардия (соответствие лихорадке)	Гиподинамический тип гемодинамики, тахикардия, эмбриокардия
Периферическое кровообращение	Не изменено	Легкий акроцианоз	Цианоз, мраморность кожи
Тоны сердца	громкие	приглушенные	глухие
АД	Нормальное или повышено	Повышено	Снижено
Кожа	Не измененная	Вялая	Сухая, берется в складку
Слизистые оболочки	влажные	суховатые	Сухие, гиперемизированные
Тургор	Нормальный	Снижен	Значительно снижен
жажда	умеренная	выраженная	отказывается от питья
Голос	Обычный	обычный	Осиплость до афонии
Состояние родничка	Норма	Слегка запавший	Запавший
Диурез	Нормальный или немного снижен	олигурия	Выраженная олигурия, анурия
Гемоглобин	Норма	Незначительно повышен	Повышен
Гематокрит	умеренно повышен	0,37-0,5	0,39-0,55
Тип обезвоживания	изотонический	вододефицитный	соледефицитный
pH крови	7,35 (N=7,35-7,45)	7,34-7,28 (компенсирован- ный ацидоз)	7,18-7,11 (декомпенсирован- ный ацидоз)
Натрий сыворотки	134-137 ммоль/л	151-155 ммоль/л	119-128 ммоль/л
Калий сыворотки	4,0-3,6 ммоль/л	3,3-4,0 ммоль/л	3,1-2,5 ммоль/л

При выборе стартовой инфузионной терапии необходимо учитывать тип эксикоза. Выделяют изотонический или изонатриемический ( $\text{Na}^+$  крови = 130-150 ммоль/л), гипертонический или воддефицитный ( $\text{Na}^+$  крови > 150 ммоль/л), гипотонический или солдефицитный ( $\text{Na}^+$  крови < 130 ммоль/л).

В клинической картине **изотонического типа** обезвоживания превалируют симптомы эксикоза с признаками уменьшения ОЦК за счет снижения объема циркулирующей плазмы. Схематично механизм развития изотонического типа эксикоза можно представить следующим образом:

1. Вследствие потери жидкости через ЖКТ при рвоте и диарее, проведении регидратационной терапии, сбалансированной по составу, но недостаточной по объему, происходит уменьшение ОЦК.
2. Выведение жидкости и электролитов из внеклеточного пространства в равных пропорциональных соотношениях.
3. Осмотический градиент через клеточную мембрану не меняется.
4. Объем внутриклеточной жидкости остается в пределах нормы

Реальная опасность - сгущение крови и гиповолемический шок

Клинически этот тип эксикоза характеризуется бледно-серыми кожными покровами, кожа сухая, со сниженной эластичностью, слизистые оболочки сухие, глазные яблоки и родничок запавшие, АД снижено, диурез уменьшен. Выражены компенсаторные реакции организма в виде тахикардии и спазма периферических сосудов. Отмечается сонливость, а в поздней стадии - нарушение сознания. Лабораторные показатели: повышение уровня Нб, Нт, белка при нормальном осмотическом давлении плазмы и концентрации натрия.

Обильные водянистые испражнения, анорексия, рвота способствуют преобладанию потерь воды над потерями солей и недостаточному поступлению жидкости, что приводит к **гипертоническому типу** обезвоживания. Дополнительные патогенетические факторы - лихорадка, гипервентиляция и неспособность почек выполнять максимальную концентрационную функцию. Гипертоническая дегидратация наблюдается также при ожогах, при использовании осмотических диуретиков, у больных с гипергликемией и глюкозурией, при заболеваниях, сопровождающихся гипертермией и гипервентиляцией; при синдроме несахарного диабета, характеризующимся полиурией и вторичной полидипсией.

При гипертоническом (воддефицитном) типе отмечается увеличение осмолярности ЭЦЖ, уменьшение внеклеточной и особенно внутриклеточной жидкости, т.е. имеет место истинная «клеточная дегидратация». Схематично развитие этого типа эксикоза можно представить следующим образом:

1. Вследствие преобладания потери воды над потерей солей при диарее, проведении регидратационной терапии только солевыми растворами отмечается повышение концентрации натрия крови.
2. По градиенту концентрации происходит выведение жидкости из внеклеточного пространства.
3. Изменение осмотического градиента через клеточную мембрану приводит к выходу жидкости из клетки.
4. Отмечается уменьшение объема внеклеточной, и особенно – внутриклеточной жидкости.

Наибольшая опасность - резкое повышение осмотического давления плазмы и потеря интрацеллюлярной жидкости тканями мозга.

Наиболее важным симптомом гипертонического типа дегидратации является жажда, которая становится мучительной при усилении дегидратации. Кроме того, отмечаются общее беспокойство, возбуждение ребенка; нарушение сознания, судороги; тенденция к развитию гипертермии; кожа теплая на ощупь, иногда тестообразно утолщенная; эластичность кожи и тургор мягких тканей достаточно сохранены; слизистые оболочки сухие, запекшиеся; афония, плач без слез.

**Гипотоническая дегидратация** – редкий вариант обезвоживания. Основная причина - преобладания потери солей над потерей жидкости при рвоте, диарее, парезе кишечника, регидратационной терапии бессолевыми растворами. Этому также способствует промывание желудка и кишок водой, а не изотоническими растворами; свищи, усиленное потоотделение; недостаточность функции надпочечников. Все выше обозначенное приводит к снижению концентрации натрия в крови.

Механизм развития гипотонической дегидратации представлен ниже:

1. Вследствие преобладания потери солей – снижение концентрации натрия плазмы крови.
2. По градиенту концентрации – переход жидкости во внеклеточное пространство.
3. Изменение осмотического градиента через клеточную мембрану – увеличение объема интрацеллюлярной жидкости.
4. Уменьшение ОЦК, сгущение крови, нарушение микроциркуляции – гипоксемия, ацидоз, снижение ЦВД.

Наибольшая опасность - недостаточность кровообращения.

При **гипотоническом типе** обезвоживания отмечается усугубление дефицита экстрацеллюлярной жидкости и увеличение объема интрацеллюлярной жидкости, т.е. имеет место «внеклеточное обезвоживание». Клинические проявления гипотонической дегидратации характеризуются

холодными, цианотичными, «мраморными» кожными покровами; кожа на ощупь липкая, слизистые оболочки слегка влажные, нередко покрыты слизью, т.к. саливация и потоотделение не снижены; тургор тканей снижен, кожная складка расправляется медленно. У больных определяется запавший родничок; тахикардия, пульс слабого наполнения; глухость тонов сердца, низкое АД; диурез снижен, жажда мало выражена или отсутствует.

Непосредственная угроза жизни - недостаточность кровообращения.

Принципы выявления нарушений водно-электролитного обмена:

- Контроль динамики массы тела.
- Учет баланса воды.
- Оценка клинических синдромов и степень их выраженности.
- Анализ параклинических показателей (содержание в сыворотке  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Hb}$ ,  $\text{Ht}$ , относительная плотность мочи).
- Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКС).

### Принципы расчета объема жидкости для проведения регидратации.

Суточный объем (СО) вводимой жидкости больным с синдромом токсикоза состоит из трех составляющих: дефицит жидкости (ДЖ), физиологической потребности (ФП), текущих патологических потерь (ТПП).

$$\text{СО} = \text{ДЖ} + \text{ФП} + \text{ТПП}$$

**Дефицит жидкости (ДЖ)** - определяется степенью эксикоза

- 1% дегидратации = 10мл/кг массы тела.

- 1 кг потери массы тела = 1 литр

**Физиологические потребности (ФП)** рассчитывают по известной формуле (метод Holiday Segar):

Масса тела	Суточная потребность
1-10 кг	100 мл/кг
10,1 – 20 кг	1000мл + 50мл/кг на каждый кг свыше 10
Свыше 20 кг	1500мл + 20мл/кг на каждый кг свыше 20 кг

Возможен почасовой расчет необходимого объема жидкости, который является более физиологичным по сравнению с суточным, т.к. уменьшает вероятность ятрогенных осложнений при проведении инфузионной терапии. Физиологическую потребность в этом случае рассчитывают следующим образом:

Новорожденные:

1-й день жизни – 2 мл/кг/час;

2-й день жизни – 3 мл/кг/час;

3-й день жизни – 4 мл/кг/час;

Дети массой тела до 10 кг – 4 мл/кг/час;

Дети массой тела от 10 до 20 кг – 40 мл/час + 2 мл на каждый кг свыше 10 кг;

Дети массой тела свыше 20 кг – 60 мл/час + 1 мл на каждый кг свыше 20 кг

**Текущие патологические потери (ТПП)** принято определять по Вельтищеву Е.Ю., добавляя определенное количество жидкости в зависимости от степени выраженности основных клинических симптомов:

- 10 мл/кг/сут - на каждый градус выше 37,50 С

- 20 мл/кг/сут - при рвоте

- 20-40 мл /кг/сут – при парезе кишечника

- 25-75мл/кг/сут - при диарее

- 30 мл/кг/сут - потери с перспирацией

Для быстрого подсчета приблизительного количества необходимого объема вводимой жидкости возможно использование схемы регидратации по Денису (суточная потребность, мл).

Степень эксикоза	Возраст		
	До 1 года	1-5 лет	6-10 лет
	Объем жидкости (мл/кг/сут)		
I	130-170	100-125	75-100
II	175-200	130-170	110
III	200-220	175	130

Рассчитанный суточный объем назначается в виде диеты и регидратационной терапии (оральной и парентеральной). В питании детей с ОКИ оптимальным является сохранение грудного молока или применение адаптированных молочных смесей (предпочтение отдается кисломолочным, низколактозным, безлактозным). При эксикозе I ст объем питания уменьшают на 1/3 от возрастной нормы, при эксикозе II ст – на ½, при эксикозе III ст – на 2/3 от нормы. При неспособности ребенка кушать проводят зондовое кормление.

Наиболее физиологичными являются следующие режимы кормления детей, больных ОКИ.

Объем кормления (мл)	Интервал (час)	Количество кормлений	Суточный объем (мл)
10-50	2	10	100-500
60-80	2,5	8	480-640
90-100	3	7	630-700
120-160	3,5	6	720-960
170-200	4	5	850-1000

Во всем мире особое внимание уделяется **оральной регидратации (ОР)** как наиболее доступному неинвазивному малозатратному, и в тоже время

высоко эффективному методу восполнения жидкости. ОР состоит из двух этапов.

- **1 этап:** - начальный (4-6 часов). Цель - восстановление дефицита солей и воды. Объем жидкости составляет при эксикозе I ст. – 30-50 мл/кг, при эксикозе II ст. – 60-100 мл/кг. Используют регидрон, оралит, глюкосолан, перораль, ОРС, Хумана, которые чередуют с кипяченой водой, отваром из сухофруктов, зеленым чаем и др. Вводят по 10-20 мл каждые 10-15 минут.
- **2 этап:** поддерживающая регидратация (последующие 18-20 часов). Цель – возмещение текущих патологических потерь воды и электролитов, физиологической потребности в жидкости. Ориентировочный объем - от 50 до 100мл/кг массы тела или 10 мл/кг после каждого стула. Скорость проведения ОР – 5 мл/кг/час.

Выделяют следующие критерии эффективности проводимой регидратации:

- исчезновение жажды;
- улучшение тургора кожи;
- увлажнение слизистых оболочек;
- увеличение диуреза (мочевыделение за первые 4 часа регидратации не менее 8-10 мл/час);
- положительная динамика массы тела (за первые сутки на 7-9 %).

В случае отсутствия эффекта от проводимой ОР, при сохраняющейся рвоте, отказе ребенка от приема пищи и жидкости, нарушении сознания, ОР комбинируют с парентеральным введением растворов. Критериями назначения парентеральной регидратационной терапии по показателям эхокардиоскопии является снижение показателя ударного объема свыше 20% и/или снижение фракции выброса левого желудочка свыше 15% от возрастной нормы.

Если ОКИ сопровождается дегидратацией I степени, то, как правило, весь объем жидкости ребенок получает внутрь с диетой и ОР. При эксикозе II степени объем ОР+диеты составляют 2/3 СО жидкости, парентеральной регидратации - 1/3. При эксикозе III степени объем ОР+диеты уменьшают до 1/3 СО, а парентерального введения жидкости увеличивают до 2/3 СО.

В настоящее время в клинической практике широкое распространение получила классификация инфузионных растворов, в основу которой положена особенность их функционального действия. По этой классификации все растворы делятся на 7 групп:

1. Растворы волемического (гемодинамического) действия.
2. Дезинтоксикационные растворы.
3. Растворы для парентерального питания.

4. Растворы, применяемые для коррекции водно-электролитного обмена и КЩР.
5. Переносчики кислорода.
6. Инфузионные антигипоксанты.
7. Растворы комплексного действия.

Общие требования, которые предъявляются к инфузионным растворам: стабильный волемический эффект, изоионичность, изотоничность, изоосмолярность, отсутствие анафилактогенности, инертность к системе гемостаза, нетоксичность, апиrogenность, иммуноинертность, стерильность и удобство хранения и транспортировки. Растворы для проведения инфузионной терапии можно разделить на следующие группы:

- **Коллоидные растворы** с физиологическим коллоидно-осмотическим давлением удерживаются во внутрисосудистом пространстве;
- **Изотонический электролитный раствор** распределяется по всему внеклеточному пространству (плазма плюс интерстициальное пространство);
- **Раствор глюкозы (декстрозы)** распространяется по всей жидкости организма (внутриклеточное и внеклеточное пространства).

Дифференцированная внутривенная инфузионная терапия направлена либо на внутрисосудистый объем, либо на внеклеточный объем, либо на объем как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости.

Выбор инфузатов определяется видом дегидратации.

Соотношение глюкозы и солевых растворов в зависимости от вида эксикоза и возраста больного

ВИД ЭКСИКОЗА	Возраст		
	0-6 мес	6 мес-2 года	от 2 лет
<i>Вододефицитный</i>	4:1	3:1	2:1
<i>Изотонический</i>	3:1	2:1	1:1
<i>Соледефицитный</i>	2:1	1:1	1:2

При изотонической дегидратации в первые сутки при условии сохранения микроциркуляции стартовым раствором является 5% раствор глюкозы с изотоническим раствором NaCl в соотношении 2:1.

При гипертонической дегидратации в первые сутки заболевания терапию начинают с введения 5% раствора глюкозы в сочетании с изотоническим раствором NaCl в соотношении 3-2:1. При уровне  $\text{Na}^+$  свыше 150 ммоль/л растворы, содержащие натрий, полностью исключаются (кроме коллоидов).

Допустимый суточный прирост должен составлять:

- осмолярности плазмы крови на 1 мосм/год жизни;
- массы тела - до 8%;



– прирост натрия в плазме крови не должен превышать 3-5 ммоль/кг/сут.

При гипотонической дегидратации стартовым раствором должен быть 3-5% раствор NaCl, но прирост натрия в плазме крови не должен превышать 3-5 ммоль/кг/сут. Коррекцию проводят глюкозо-солевыми растворами и коллоидами в соотношении 1:1:1.

### Расчет потребности электролитов

**Натрий** и **хлориды** (анион) участвуют в регуляции внеклеточного объема жидкости и ОЦК. Расчет дефицита натрия проводят по формуле:

дефицит  $\text{Na}^+$  (моль) = (Na норма – Na больного) X M X C, где

- C = 0,4 у новорожденных;
- C = 0,3 у детей 1-6 мес;
- C = 0,25 у детей от 6 мес до 3 лет;
- C = 0,2 у детей старше 3 лет.

Физиологическая потребность натрия 1,5-2,5 ммоль/кг/сут. Эмпирические расчеты показывают, что каждые 100 мл инфузионного раствора должны содержать 3-5 ммоль  $\text{Na}^+$  и 2-3 ммоль  $\text{K}^+$ . **Калий** преобладающий катион внутриклеточного пространства (электрофизиологическая роль), важен для почечной функции. При отсутствии лабораторного контроля  $\text{K}^+$  вводят из расчета суточной физиологической потребности 1-2 ммоль/кг/сут (не более 3-4 ммоль/кг/сут).  $\text{K}^+$  вводят в/в капельно на 5% растворе глюкозы. Необходимо помнить, что 1мл 7,5% KCl содержит 1 ммоль  $\text{K}^+$ . Максимальное количество вводимого калия – 6 мл 7,5% KCl на 100 мл глюкозы. Препараты  $\text{K}^+$  вводятся только при наличии достаточного диуреза. При повышении концентрации  $\text{K}^+$  плазмы до 7 ммоль/л необходим гемодиализ.

**Кальций** отвечает за нейронную возбудимость и электромеханическое взаимодействие мышечных клеток, а также участвует в свертывании крови. В норме уровень кальция плазмы -2,5 ммоль/л. При коррекции дефицита  $\text{Ca}^{+2}$  исходят из его физиологической потребности - 0,5 ммол/кг. В 1 мл 10% глюконата кальция содержится 0,25 ммоль  $\text{Ca}^{+2}$ .

**Магний** влияет на нейромышечную стимуляцию. Содержание магния в плазме составляет 1,25 ммоль/л. Суточная физиологическая потребность составляет 0,075-0,1 ммол/кг. В 1 мл 25% сульфата магния содержится 1 ммоль  $\text{Mg}^{+2}$ .

При гиповолемическом шоке инфузионная терапия направлена на восстановление ОЦК и объема ЭЦЖ. При нарушении микроциркуляции, признаках эксикоза III степени и шоке терапию начинают с реополиглюкина, 5% альбумина, гидроксипропилкрахмала. В течение 10-20 мин вводят коллоидные растворы в дозе 10-20 мл/кг массы тела. При невозможности определить тип

дегидратации глюкозо-солевые растворы и коллоиды вводят в соотношении 1:1:1 (изотонический раствор натрия хлорида, реополиглюкин или альбумин, 5% глюкоза) в/в капельно. Проводят нейровегетативную блокаду, назначая димедрол 1% 0,1-0,2 мл/год или дипразин 2,5% 0,1 мл/год в/м или в/в струйно, папаверин 2% 0,1 мл/год, эуфиллин 2,4% 0,1-0,15 мл/кг в/в капельно, аминазин 2,5% 0,1-0,2 мл/кг в/м, сибазон 0,5% 0,3-0,5 мг/кг. Ее цель – седативный эффект, улучшение кровоснабжения тканей, ликвидация спазма периферических сосудов, борьба с гипертермией, возбуждением, судорогами.

Согласно рекомендациям ВОЗ, при отсутствии лабораторного контроля и необходимости быстрого проведения инфузионной терапии первоначально скорость введения растворов следующая:

Возраст	Скорость
<i>До 12 месяцев</i>	30 мл/кг в первый час 70 мл/кг в последующие 5 часов
<i>Старше 12 месяцев</i>	30 мл/кг в первые 30 мин 70 мл/кг в последующие 2,5 часа
<i>Гипотрофия 2-3 ст, пневмония, токсическая энцефалопатия</i>	15 мл/кг/час

Последующие мероприятия включают:

1. Улучшение реологических свойств крови – реополиглюкин 10-15 мл/кг, трентал 5 мг/кг, пентамин 0,05-0,1 мл/кг.
2. Глюкокортикоиды: преднизолон 1-2 мг/кг/сутки или гидрокортизон 5-15 мг/кг/сут в/в капельно на 10% глюкозе.
3. Коррекция метаболического ацидоза – назначают 4% натрия гидрокарбонат в объеме (мл)=ВЕ x М x 0,5, где ВЕ – дефицит оснований. При невозможности определения кислотно-щелочного равновесия, при крайне тяжелом состоянии больного, признаках гиповолемического шока назначают 4% натрия гидрокарбонат 4мл/кг/сут в/в капельно на 5% растворе глюкозы в соотношении 1:1 (в 3-4 приема).
4. Профилактика и коррекция нарушений гемостаза – при развитии ДВС-синдрома показано введение свежезамороженной плазмы, ингибиторы протеолиза (контрикал, трасилол), препараты кальция.

Наличие при ОКИ общеинтоксикационного синдрома, рвоты, отказа от еды, вторичной ферментопатии и развитие стрессовой реакции организма на болезнь способствуют значительному повышению уровня кетокилот (ацетона, ацетоуксусной и  $\beta$ -оксимасляной кислот), формирует метаболический ацидоз с

повышением анионного интервала – кетоацидоз, который усугубляет нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, способствует формированию тяжелого течения болезни. Поэтому, очень важно в лечении ОКИ использовать вещества, которые бы не только адекватно восстанавливали дефицит жидкости и электролитов, но и обладали детоксикационными и антикетонемическими свойствами одновременно. Целесообразным является использование растворов, которые имеют потенциальный избыток оснований как в целях лечения ацидоза, так и в целях предупреждения развития деляционного ацидоза, который возможен вследствие разведения бикарбонатов во всем внеклеточном пространстве при проведении инфузионной терапии обще принятыми растворами. Такими качествами обладает Стерофундин, который максимально приближен по электролитному составу к плазме, является изотоничным по отношению к плазме, содержит ацетат/малат вместо лактата, обеспечивает сбалансированный потенциальный избыток оснований ( $BE_{pot} = 0$  ммоль/л), поддерживает метаболические затраты (расход кислорода) на низком уровне. Преимущества использования ацетата и малата, которые входят в состав Стерофундина: их метаболизм не ограничивается только печенью, а происходит в основном в мышцах, требует меньших затрат кислорода; ацетат быстрее включается в метаболизм с образованием бикарбоната; не вызывают интерстициального отека головного мозга и не повышают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Наряду с проведением патогенетической регидратационной терапии, проводят лечение основного заболевания с применением этиотропной (по показаниям – антибактериальной), сорбционной терапии, бактериофаготерапии, показаны цитомукопротекторы; в восстановительном периоде назначают биологические препараты, ферменты, витамины, препараты, содержащие микроэлементы, особенно – цинк.

## ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Малич Т.С.

### Харьковский национальный медицинский университет

Правильная диагностика причины желтухи у новорожденных определяет своевременность и адекватность лечения. Многообразие различных заболеваний, при которых отмечается желтуха, нередко делает весьма затруднительной дифференциальную диагностику патологических состояний, протекающих с желтухой.

**Желтуха (Icterus)** - желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых оболочек глаз и полости рта. Она наблюдается у 40-50 % новорожденных. Ведущей причиной развития желтухи является гипербилирубинемия. Клиническое значение последней очень велико, поскольку она ведет к развитию глубоких метаболических нарушений в организме новорожденного, изменению функционального состояния печени и к церебральным расстройствам. В норме ежедневно гемолизируется 1 мл крови на 1 кг массы тела (т. е. 1 % циркулируемой крови). На каждые 100 мл крови образуется около 5 мг билирубина в день. Из 1 г гемоглобина образуется 35 мг несвязанного билирубина.

Угрозу для организма новорожденного представляет накопление в крови несвязанного билирубина (не соединенного с глюкуронидом в печени). Эта фракция является жирорастворимой, поэтому не может выделяться с желчью и почками, обладает высоким сродством к тканям и мозгу. В плазме несвязанный билирубин образует комплексное соединение с альбумином. Небольшая часть билирубина циркулирует в крови в свободном состоянии.

Из поступающего в печеночные клетки билирубина 80 % конъюгируется в лизосомах с помощью глюкуронилтрансферазы. При этом образуется моно- и диглюкуронид. Билирубинглюкуронид (связанный) является водорастворимым. Он выделяется из организма через желчные пути и почки и может быть обнаружен прямой реакцией Ван-ден-Берга или другими методами исследования. Лабораторное определение билирубина в плазме дает представление об уровне общего билирубина (прямой и непрямой фракции). Для правильной оценки состояния били-рубинового обмена необходимо специальное определение содержания водорастворимого билирубина путем прямой реакции. После рождения уровень билирубина в крови у новорожденного тем выше, чем выше его уровень у плода. В пупо-винной крови это количество не превышает 25,656 мкмоль/л (1,5 мг/100 мл). Почасовой прирост билирубина колеблется от 0 до 3,4 мкмоль/л (0,2 мг/100 мл).

В диагностике желтухи необходимо оценивать все этапы разрушения и

транспортировки гемоглобина: из клеток ретикулоэндотелия в клетки печени, выделение с желчью в кишечник и, наконец, выведение почками, -а также учитывать специальные функциональные критерии.

Для эритроцитов следует определять уровень гемоглобина, число эритроцитов и изменение их формы, число ретикулоцитов, эритроцитопоз в костном мозге, действующие антитела (тест Кумбса), группы крови при подозрении на несовместимость с чужеродной кровью.

**Функции печени.** Обмен билирубина позволяет получить только часть данных о функции печени. Однако недостаточность именно этого звена (о чем свидетельствует желтуха) служит особенно чувствительным критерием снижения функциональной способности печени в целом. При дифференциальной диагностике желтух функциональную способность печени оценивают в трех главных аспектах:

1. Экскреторная функция печени: определение прямого (конъюгированного) и непрямого (неконъюгированного) билирубина в крови; выявление того, накапливается ли билирубин в крови перед поступлением в печень (непрямой билирубин) или уже переработанный в клетках печени обратно выделяется в кровь, минуя желчные пути (прямой билирубин).

2. Инкреторная функция печени: определение белков сыворотки крови (общий белок, белковые фракции), выявление специфических белков, участвующих в реакциях антиген — антитело.

3. Интермедиарный обмен в печени, осуществляемый с учетом ферментов: аминотрансфераз (трансаминаз) альдолазы (фруктозобисфосфат-альдолазы), дегидрогеназ, пептидаз и щелочной фосфатазы.

Отдельные этапы разрушения гемоглобина можно проследить следующим образом: усиленный гемолиз приводит к накоплению неконъюгированного (свободного) билирубина в крови, поскольку печень не может переработать дополнительное его количество. Разрушение клеток крови приводит к анемии или компенсируется усилением эритропоэза (повышение числа ретикулоцитов). Для практического применения используют патогенетическую и клинико-лабораторную классификацию неонатальных желтух (табл. 1, 2). Дифференциальная диагностика желтух новорожденных начинается с определения характера увеличения содержания билирубина в сыворотке крови. Можно наметить три основные формы повышения уровня билирубина: значительное преобладание непрямого билирубина; значительное преобладание прямого билирубина; параллельное повышение уровня прямого и непрямого билирубина.

**Физиологическая желтуха.** Четко выраженное желтоватое окрашивание кожи возникает у каждого третьего ребенка обычно на 3-й день жизни. Уровень

билирубина в крови при этом обычно не превышает 100-110 мкмоль/л. Печень и селезенка не увеличиваются. Следует помнить, что у новорожденного печень и в норме выступает из подреберья на 1,5 см. Физиологическая желтуха имеет две причины: увеличение содержания билирубина из-за физиологического гемолиза и физиологический дефицит глюкуроновой кислоты, не позволяющий печени выделить весь образовавшийся билирубин. Таким образом, желтуха новорожденных имеет и метаболическую (интрагепатическую) основу.

По мере повышения энзиматической активности печени и выработки глюкуронилтрансферазы, связывающей билирубин с глюкуроновой кислотой, желтуха исчезает через 1 нед у доношенных детей и через 1,5-2 нед у недоношенных. Если желтуха появляется в первые сутки после рождения и сопровождается усиленным почасовым приростом билирубина, необходимо осуществлять дифференциальную диагностику с другими патологическими состояниями ребенка.

Для практической деятельности используют классификации желтух различного генеза, приведенные ниже.

Таблица 1

**Желтухи новорожденных (патогенетическая классификация)**

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина	
1. Эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.). 2. Эритроцитарные энзимдефициты (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.). 3. Гемоглобинопатии – дефекты структуры (серповидноклеточная болезнь, М-гемоглобинемии и др.) и синтеза гемоглобина (талассемии), гема (врожденные эритропорфирии).	1. Гемолитическая болезнь новорожденных как следствие аллоиммунного конфликта матери и плода. 2. Кровоизлияния (кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы), обильные питехии и экхимозы и др. 3. Синдром заглоченной крови. 4. Полицилемия. 5. Лекарственный гемолиз (витамин К, сульфаниламиды; окситоцин матери и др.) 6. Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, желтуха от материнского молока, непроходимость кишечника и др.) 7. Витамин Е-дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз.
Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)	
1. Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильберта). 2. Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера-Наджара I и II типа, Люцея-Дрискола). 3. Дефекты экскреции билирубина из гепатоцита (синдромы Дубина-Джонса, Ротора). 4. Симптоматические при гипотиреозе, галактоземии, фруктоземии, гиперметиокинемии, гипераммониемии и др.	1. Дефицит гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха от материнского молока). 2. Инфекционные гепатиты. 3. Токсические гепатиты (сепсис, отравления, лекарственные). 4. Недошенность. 5. Полное парентеральное питание.

<b>Обструктивные (механические) желтухи (обструктивная младенческая холангиопатия)</b>	
<p>1. Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчевыводящих путей фетального топа - синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Алажилля, "норвежский холестаз", трисомии по 13-й, 18-й, 21 -й парам аутосом, лепречаунизм).</p> <p>2. Семейные, несиндромные холестазы (Байлера, Мак-Элфреша, с лимфодемой "североамериканских индейцев").</p> <p>3. Симптоматические холестазы при наследственных болезнях - муковисцидозе, дефиците альфа-1-антитрипсина, гемохроматозе, гистиоцитозе Х, болезни Ниманна-Пика, гликогенной болезни, печеночно-цереброренальном синдроме из за дефицита 3-бетагидрооксистероиддегидрогеназы.</p> <p>4. Холестазы с расширением внутрипеченочных желчных путей (болезнь Кароли, полицистная болезнь, врожденный фиброз печени).</p>	<p>1. Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчных путей из-за перинатального гепатита, вероятно, вызванного реовирусами 3-го типа.</p> <p>2. Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей при перинатальном гепатите разной этиологии, а также при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, реакции "трансплантат – против хозяина", отторжении пересаженной печени.</p> <p>3. Стеноз общего желчного протока или его киста.</p> <p>4. Холелитиаз.</p> <p>5. Сдавление опухолями и другими образованиями.</p> <p>6. Синдром сгущения желчи, синдром желчной пробки.</p>
<b>Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из компонентов</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Транзиторная желтуха новорожденных.</li> <li>2. Неонатальная желтуха недоношенных.</li> <li>3. Сепсис.</li> <li>4. Внутриутробные инфекции (цитомегалия, токсоплазмоз, листериоз и др.)</li> </ol>	

Таблица 2

**Клинико-лабораторная классификация неонатальных желтух**

- I. Желтухи с непрямой гипербилирубинемией:
1. Гемолитические анемии:
    - а) гемолитическая болезнь новорожденных;
    - б) наследственные мембранопатии, гемоглобинопатии и эритроцитарные ферментопатии;
    - в) приобретенные (инфекционные, лекарственные, микроангиопатические).
  2. Полицитемия.
  3. Гематомы и синдром заглоченной крови.
  4. Дети от матерей с сахарным диабетом.
  5. Наследственные:
    - а) дефекты клиренса билирубина;
    - б) симптоматические при гипотиреозе и других эндокринопатиях, галактоземии, фруктоземии и других аномалиях обмена веществ.
  6. Пониженное удаление билирубина из кишечника и повышенная кишечно-печеночная циркуляция билирубина:
    - а) желтуха от материнского молока;
    - б) желтуха при пилеростенозе;
    - в) желтуха при меконимальном илеусе;
    - г) желтуха при непроходимости кишечника.
- II. Желтухи с прямой гипербилирубинемией (с доминированием в сыворотке крови

БДГ), но стулом обычного цвета:

1. Гепатиты (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые, токсические).
2. Наследственные аномалии обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, синдром Дубина-Джонса, Ротора, Бейлера, гликогеновая болезнь IV типа, кистозный фиброз, болезни накопления).

III. Желтухи с прямой гипербилирубинемией и с обесцвеченным стулом разной степени выраженности (холестатические желтухи);

1. Полная внутрипеченочная атрезия желчных путей (без или с гепатитом):
  - а) нормальные внепеченочные желчные пути;
  - б) гипоплазия внепеченочных желчных путей;
  - в) полная внепеченочная атрезия желчных путей.
2. Полная внепеченочная атрезия желчных путей:
  - а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;
  - б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.
3. Гипоплазия внепеченочных желчевыводящих путей:
  - а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;
  - б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.
4. Гепатит без аномалий желчевыводящих путей.
5. Синдром сгущения желчи (синдром "желчной пробки"), холелитиаз.
6. Киста желчного протока или сдавление извне желчевыводящих путей.
7. Муковисцидоз и дефицит альфа-1-антитрипсина.

В отличие от транзиторной (физиологической) желтухи новорожденных гипербилирубинемии, являющиеся признаками болезней (патологические желтухи), требующие лабораторного обследования и терапии, имеют одну или несколько характерных черт: 1) отмечаются при рождении или появляются в первые сутки или на второй неделе жизни; 2) длятся более 7-10 дней у доношенных и 10-14 дней у недоношенных детей; 3) протекают волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения); 4) темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (НБ); непрямого билирубин составляет более 5 мкмоль/л/ч или 85 мкмоль/л/сут; 5) уровень НБ в сыворотке пуповинной крови – более 60 или 85 мкмоль/л — в первые 12 ч жизни, 171 мкмоль/л — на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 205-222 мкмоль/л; 6) максимальный уровень билирубиндиглюкуронида (БДГ, прямой билирубин) - более 25 мкмоль/л. Если уровень билирубина в пуповинной крови достигает 51,3-68,4 мкмоль/л, то появляется желтуха I степени, 85,5-153,9 мкмоль/л - II, 171 мкмоль/л и выше – III степени.

Целесообразно подчеркнуть: 1. Физиологическая желтуха – диагноз, исключающий патологическую желтуху. 2. У детей с патологическими желтухами только по клинико-анамнестическим данным, т.е. без привлечения дополнительных лабораторных исследований, можно поставить правильный диагноз не более чем в 15 % случаев.



Гемолитическая болезнь новорожденных (фетальный эритроblastоз).

Гипербилирубинемия обуславливается в первую очередь (наряду с незрелостью печени) несовместимостью групп крови матери и ребенка. Речь идет о гемолизе в результате несовместимости и о реакциях с участием антител: несовместимость в системе АВО (2/3 эритроblastоза) - анти-А- и анти-В-антитела обнаруживаются в крови матери; несовместимость в системе резус-фактора (1/3 эритроblastоза) - анти-резус (D) антитела обнаруживаются в крови резус-отрицательной матери, антитела резус-подгрупп С, с, Е, е, а также в редких случаях антитела при других групповых факторах, например, при Kell-факторе - Kell-антитела в крови матери.

Сенсибилизация матери происходит содержащимися в эритроцитах антителами от предыдущей беременности (даже закончившейся абортom) или при переливании крови без учета возможности сенсибилизации. Для реакций несовместимости в системе АВО имеет значение то обстоятельство, что факторы А, В, 0 в определенном отношении приравниваются к изоагглютиниnam. Желтуха, связанная с несовместимостью в системе резус-фактора, как правило, проявляется лишь у второго ребенка. Тяжесть ее возрастает у детей, рождающихся от последующих беременностей. Эритроblastоз, связанный с системой АВО, напротив, может проявляться уже у ребенка от первой беременности. Эритроblastоз развивается не во всех случаях несовместимости. У многих женщин даже во время повторных беременностей образуется очень немного антител. В порядке контроля за течением беременности рекомендуется определять титр антител (анти-А- и анти-В-агглютинины) или проводить непрямой тест Кумбса для выяснения антителообразования.

Эритроblastоз, связанный с системой резус-фактора (анти-D), протекает тяжелее, чем при несовместимости в системе АВО. В этих случаях мать всегда резус-отрицательная (d), ребенок резус-положительный (D), отец может быть гомо- или гетерозиготным резус-положительным (RhRh или Rhrh). В крови матери определяют Rh-антитела. Тест Кумбса с кровью ребенка всегда положительный (в противоположность эритроblastозу, связанному с АВО). Симптомы: преждевременная тяжелая желтуха, анемия, увеличение печени и селезенки, иногда отеки вплоть до универсальной водянки (асцит, плевральный выпот), сердечная недостаточность, тахикардия. Гиперволемиа требует срочной разгрузки кровообращения. Другие признаки тяжелых общих нарушений: петехиальные кровотечения из-за поражения капилляров и/или вследствие тромбоцитопении, поражение мозга (сонливость, отказ от груди, судороги), как признак ядерной желтухи гипертония мышц и положение опистотонуса.

АВО-эритроblastоз. Течение заболевания более легкое, чем при резус-

эритробластозе. Опасность центральных поражений (ядерная желтуха) не очень велика даже при уровне билирубина выше 342 мкмоль/л (20 мг%). Чаще у матери бывает А-, В- или АВ- группа крови. Наблюдаются легкая анемия, увеличение печени и селезенки. Дальнейший путь диагностики желтух приведен на схемах 1-4. В примечаниях к ним дана некоторая детализация тех или иных положений.

### Примечания

1. Среди наследственных гемолитических анемий с наибольшей частотой встречается наследственная сфероцитарная анемия (болезнь Минковского-Шоффара). Однако возможны и другие формы наследственных гемолитических анемий: серповидно-клеточная, отдельные виды гемоглобинопатии. У новорожденных проявляется редко и протекает тяжело. Заболевание обусловлено врожденным дефектом мембран эритроцитов, который наследуется доминантно (нарушение углеводного обмена).

В клинике отмечаются желтуха, явления интоксикации, гепатоспленомегалия, нормохромная анемия. Периоды уменьшения количества гемоглобина чередуются с периодами регенерации. В моменты криза преобладают апластические явления, снижается количество ретикулоцитов (иногда они исчезают). Диагностическое значение имеют уменьшение размеров и изменение формы эритроцитов (они становятся шарообразными), снижение резистентности эритроцитов к гипотоническим растворам натрия хлорида.

У здоровых новорожденных верхняя граница резистентности эритроцитов составляет 0,48-0,52 % NaCl, нижняя -0,24- 0,28 %. У больных детей гемолиз начинается уже при концентрациях 0,6-0,8 % NaCl. Укорачивается продолжительность жизни эритроцитов до 7-10 дней вместо 120 в норме. Развиваются билирубинемия, гемолитическая анемия в сочетании с увеличенным количеством ретикулоцитов, увеличенной селезенкой и желтушным синдромом (особенно во время криза). Если развивается желтуха, то появляются уробилинурия и темный стул. В крови могут отмечаться миелобласты, эритробласты и другие молодые формы клеток крови.

2. Для определения аутоиммунного генеза гемолитических анемий проводится прямая проба Кумбса. Однако в период наибольшей остроты заболевания в связи с разрушением большого количества эритроцитов, на которых фиксированы антитела, результат прямой пробы Кумбса может быть ложноотрицательным. В таких случаях следует проводить агрегат-геагглютинационную пробу, которая обладает большей специфичностью, чем прямая проба Кумбса.

3. Гемолитическая анемия может быть обусловлена дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), глутатионредуктазы, глутатионсинтетазы,

пируваткиназы. Определение дефицита данных ферментов следует начинать с определения Г-6-ФДГ.

Наследственные энзимдефицитные анемии (дефицит Г-6-ФДГ, пируваткиназы, гексокиназы, фосфогексоизомеразы, 2,3-дифосфоглицеромутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы) также могут вызывать анемию (иногда с гемоглобинурией) с высокой гипербилирубинемией в неонатальном периоде, даже требующей заменного переливания крови. Провоцирующими факторами могут быть тяжелая гипоксия, ацидоз, назначение, помимо упомянутых выше препаратов, нитрофуранов, неграма, парацетамола, метиленового синего, антигистаминных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты. Диагноз ставят на основании спектрофотометрического или цитохимического определения активности ферментов эритроцитов. Из эритроцитарных энзимдефицитов наиболее распространен дефицит Г-6-ФДГ. Около 300 млн. человек на Земле имеют его преимущественно в бывших малярийных районах (т.е. там же, где широко распространены и гемоглобинопатии).

4. Под гемолитической анемией сложного генеза подразумеваются редкие формы гемолитических анемий, диагностика которых возможна только в гематологических клиниках. Гемолитическая анемия может быть следствием токсического повреждения эритроцитов в результате приема лекарств.

Анемии, сопровождающиеся образованием в эритроцитах телец Гейнца, у новорожденных имеют разную этиологию. Из-за низкой активности глутатионредуктаз и гипофункции селезенки даже здоровые недоношенные первых дней жизни без признаков повышенного гемолиза могут иметь эритроциты с тельцами Гейнца, но в количестве, не превышающем 20 %. Введение аскорбиновой кислоты, викасола, назначение сульфаниламидных препаратов, левомецетина, контакт с анилиновыми красителями (применяются для метки пленок), нафталином может привести к резкому увеличению количества эритроцитов с тельцами Гейнца (20-40 % и более) и выраженному гемолизу. Особенно склонны к такой реакции дети с нестабильными гемоглобинами, альфа-талассемией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

5. В редких случаях может наблюдаться параллельное увеличение количества как непрямого, так и прямого билирубина. В дифференциально-диагностическом отношении это самая сложная ситуация, так как обусловить такой характер изменений могут заболевания, как с явлениями гемолиза, так и с паренхиматозными изменениями печени. В таких случаях диагностический путь включает как левую, так и правую часть диагностического алгоритма. Сначала целесообразно исключить различную инфекционную патологию, а затем – различные желтухи, протекающие с гемолизом (см. схему 1, правую часть).

При положительной реакции Вассермана у ребенка и (или) матери

следует провести углубленное обследование их на сифилис, так как возможны ложноположительные результаты. При обнаружении сифилиса диагностический путь будет следовать далее по схеме 4.

Смешанная желтуха при инфекции. Отмечается связь начала желтухи с инфекцией и ее тяжестью, с общими поражениями (нарушения печени, шок), с выраженностью анемии (не обусловленной несовместимостью групп крови) и тромбоцитопенией. При этом повышается содержание IgM и С-реактивного белка, прямого и непрямого билирубина (гемолиз, повреждение печеночных клеток), увеличивается активность аминотрансфераз. Чаще причиной желтухи бывают инфекции, которые могут быть верифицированы при серологических исследованиях: сепсис (преимущественно амниотическая или пупочная инфекция), врожденная краснуха (вначале это эмбриопатия с длительным воздействием вируса), цитомегалия, простой герпес, гигантоклеточный гепатит, врожденный токсоплазмоз. При этом состоянии повышается уровень связанного и несвязанного билирубина. Желтуха при бактериальной инфекции у новорожденных — довольно частое явление, особенно у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательной флорой. В патогенезе ведущим является развитие токсического гепатита, у больных сепсисом - метастатического септического гепатита. Почти все внутриутробные инфекции (вирус В, токсоплазмоз, листериоз, цитомегалия и др.) также могут сопровождаться желтушным синдромом.

Желтушное окрашивание кожи появляется в остром периоде заболевания, нередко с рождения, при ухудшении состояния ребенка или в терминальном периоде. Появление желтухи говорит о тяжести заболевания. В клинике отмечают ухудшение общего состояния ребенка, гепато- или гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (срыгивание и рвота с кровью, мелена). Длительность желтухи у заболевших новорожденных может варьировать от 2 до 3 мес. Биохимические показатели характеризуются гипербилирубинемией от 51,312 до 265,560-307,872 мкмоль/л (3-15-18 мг/100 мл) с преобладанием прямой или непрямой фракции билирубина. Активность трансфераз и тимоловые пробы обычно соответствуют норме на фоне гипопроотеинемии.

Диагностическое значение имеет повышение показателей дифениламиновой реакции, уровня серомукоида, С-реактивного белка. Необходимо помнить, что прогностически неблагоприятными признаками при синдроме желтухи новорожденного являются: появление желтухи в первые часы жизни или во внутриутробном периоде, бурное нарастание гипербилирубинемии (билирубин — более 171,04 мкмоль/л в возрасте 18 лет) и анемии, гепатолиенальный синдром, прогрессирующее течение, задержка гипербилирубинемии более 6 дней, стойкое сохранение желтухи более 10—12 дней.

7. В данном случае имеются в виду все признаки и симптомы, которые не свойственны здоровому ребенку периода новорожденности.

8. Эндогенные факторы патологической конъюгационной желтухи: гипоглобулинемия, ацидоз, гипогликемия, дегидратация.

Метаболическая гипербилирубинемия (желтуха нагрузки) начинается со 2-го до 3-го дня жизни как физиологическая желтуха. Уровень билирубина в сыворотке крови превышает 150-180 мкмоль/л за счет только непрямого билирубина. Анемия отсутствует, селезенка не увеличена. Моча светлая, стул нормальной окраски. Отсутствуют признаки усиленного гемолиза и антигенных различий, связанных с группами крови.

Понятие "желтуха нагрузки" связано с тем, что ее развитию способствует ряд состояний, создающих нагрузку на обмен веществ в печени. Это пренатальная гипоксия (недостаточность плаценты, ее предлежание), тяжелые роды, длительная гипоксия плода, первичная гипоксия (асфиксия), родовая травма (внутричерепное кровоизлияние, отек мозга), шок (гипоксия из-за нарушения дыхания, кровопотери или длительного охлаждения), токсикоз беременности у матери (влияние токсинов на ребенка) и синдром амниотической инфекции, крупный плод у больной диабетом матери (диабетическая фетопатия); большая гематома (например, кефалмегатома, приводящая к повышенному образованию билирубина из-за экстравазального гемолиза); двойня (гипоксия у второго из близнецов), недоношенность (недоразвитие функции печени), синдром удушья (гипоксия); эритроцитов или полиглобулия (материнско-фетальная трансфузия); эстрогены матери, которые при грудном вскармливании попадают в организм ребенка вместе с молоком, могут тормозить глюкуронилтрансферазу и провоцировать так называемую желтуху от материнского молока; пороки сердца, гипоксемия, гипотиреоз, синдром Дауна.

10. НЭЖК-желтуха связана с большим количеством в грудном молоке неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые, всасываясь через кишечник ребенка, вступают в конкуренцию со свободным билирубином за связь с глюкуроновой кислотой. Fioschi и Colombini приводят подробную и простую методику пробы с нильским голубым для определения в грудном молоке повышенного количества НЭЖК.

11. Прегнановая желтуха является следствием наличия в грудном молоке избыточного количества гормона беременности - прегнана, который по своему механизму вызывать желтуху аналогичен НЭЖК (Arias).

12. Синдром Люцей—Дрискола представляет собой неполный транзиторный дефект глюкуронилтрансферазной активности печени, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы. Гипербилирубинемия (доминирует НБ)

развивается в первые дни жизни, может быть очень выраженной и привести к ядерной желтухе. Если заменное переливание крови, фототерапия проведены вовремя, то прогноз благоприятный и желтуха исчезает бесследно, т.е. ингибирующий конъюгацию билирубина фактор, - вероятнее всего, один из гормонов беременности. Диагноз ставят на основании исключения других гипербилирубинемий, анализа семейного анамнеза.

Синдром Жильберта (Gilbert) обусловлен нарушением захвата несвязанного билирубина печеночной клеткой в сочетании с недостаточностью глюкуронилтрансферазной системы. Его частота в популяции составляет 2-6%, передается по аутосомно-доминантному типу. Обычно диагноз устанавливают в школьном или даже в юношеском возрасте. Анализ анамнеза у больных показывает, что примерно половина из них имела выраженную желтуху в неонатальном периоде. Подъем НБ в сыворотке крови у таких больных невысок; случаев ядерной желтухи не описано. Причиной гипербилирубинемий считают снижение проникновения НБ в гепатоцит, хотя одновременно отмечают и некоторое снижение активности глюкуротттрансферазы печени. Именно поэтому и наблюдается при болезни Жильберта положительный эффект терапии фенобарбиталом – интенсивность желтухи уменьшается или она исчезает. Диагноз ставят на основании длительно держащейся непрямой гипербилирубинемии, анализа родословных, исключения других причин гипербилирубинемии.

13. Синдром Криглера — Наджара (Grigler и Najjar) характеризуется отсутствием глюкуронилтрансферазы в печени (I тип) или очень низкой ее активностью (II тип, активность около 5% нормы). При I типе дефекта, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, желтуха проявляется в первые дни жизни и неуклонно нарастает по интенсивности. НБ в сыворотке крови достигает 428 мкмоль/л и более. Типично развитие ядерной желтухи, отсутствие эффекта от назначения фенобарбитала, но улучшение на фоне фототерапии. По показаниям делают заменное переливание крови. При II типе синдрома Криглера-Наджара неонатальная гипербилирубинемия не столь тяжелая и НБ составляет около 257 мкмоль/л (обычно не превышает 376 мкмоль/л). Развитие ядерной желтухи, возможно лишь в неонатальном периоде. Дефект конъюгации билирубина отмечают обычно у одного из родителей (уровень НБ—34-68 мкмоль/л). В ответ на терапию фенобарбиталом гипербилирубинемия и желтуха уменьшаются (вплоть до исчезновения), но после отмены лечения могут рецидивировать. При обоих вариантах желтухи Криглера-Наджара показано и назначение препаратов, уменьшающих гепатоэнтерогенную циркуляцию билирубина (агар-агар, холестирамин, энтеросорбенты). В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению желтухи Криглера-Наджара — пересадка печени, а в эксперименте — пересадка дефектного гена (табл. 3).

Таблица 3

**Врожденные негемолитические гипербилирубинемии с НБ (Т.Вепейс)**

Параметры	Синдром Криглера-Наджара I типа	Синдром Криглера-Наджара II типа	Болезнь Жильберта
Средние уровни в сыворотке крови	Более 340 мкмоль/л	Менее 340 мкмоль/л	Около 85 мкмоль/л
Билирубин в желчи:	(239-856 мкмоль/л)	(91-640 мкмоль/л)	(137-171 мкмоль/л)
Общий	Менее 171 мкмоль/л	856-1710 мкмоль/л	Нормальный
Глюкурониды билирубина	Отсутствуют	Представлен только моноглюкуронид	Представлен 50% моноглюкуронид
Клиренс билирубина	Чрезвычайно снижен	Заметно снижен	20-30 % нормы
Активность глюкуро-нилтрансферазы	Не определяется	Не определяется	20-30 % нормы
Включение билиру-бина в гепатоцит	Нормальное	Нормальное	Снижено
Образование глюку-ронидов с другими субстратами	Снижено	Снижено	Снижено
Ответ на терапию фенобарбиталом:			
НБ плазмы	Не изменяется	Снижается, но оста-ется выше нормы	Нормализуется
Активность глюкуро-нилтрансферазы	Не определяется	Не определяется	Нормализуется
Гладкий эндоплазматический ретикулум	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Билирубиновая энцефалопатия	Обычно имеется	Есть не всегда. Может быть только в неона-тальном периоде	Отсутствует
Наследственность	Аутосомный рецессивный. Родители -обычно родственники; оба демонстрируют ухудшение глюкуронизации при нормальном уровне билирубина крови	Аутосомный доминантный? Двойные гетерозиготы? Неродственный брак. Аномальная глюкуронизация или дефект Жильберта	Аутосомный доминантный (гетерозиготы). Обычно подобная аномалия есть у одного из родителей

15. При множественных пороках развития целесообразно определить кариотип (определение количества и качества хромосом).

16. Среди хромосомных болезней с большей частотой желтуха встречается при трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса), синдроме Патау.

17. Биохимическое генетическое обследование больных включает прежде всего исследование мочи на галактоземию, фруктоземию и электролитов пота на муковисцидоз.

Галактоземия — наследственно обусловленная аномалия обмена веществ, приводящая к накоплению в организме галактозы, следствием чего может быть и неонатальная желтуха. Заболевание наследуется по аутосомному рецессивному типу, но может зависеть и от аномального синтеза двух ферментов, приводящих к их функциональному дефициту: галактокиназы (катализирует первоначальное фосфорилирование галактозы) или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ответственна за образование глюкозо-1-фосфата из галактозо-1-фосфата). Частота гомозиготного дефицита обоих ферментов в среднем составляет около 1:40000-50000 новорожденных с колебаниями в разных странах, частота галактоземии может колебаться в пределах 1:20000-60000 новорожденных. Накопление в крови галактозы или галактозо-1-фосфата определяет развитие гепатотоксичности, умственной отсталости и катаракты (накопление галактиола). Желтуха у тяжелобольных обычно появляется на 2-3-й день жизни, гипербилирубинемия непрямая; чуть позднее (на 5-6-й день жизни) выявляют гепатомегалию, рвоты, большие потери массы тела, летаргию или приступы гипогликемии, судорог и изредка спленомегалию, диарею. В этот момент катаракта еще не развивается, но в хрусталике можно видеть как бы "тучки", "капли воды". Очень часто у таких детей развивается сепсис, вызванный обычно кишечной палочкой.

Диагноз ставят на основании обнаружения сахара в моче (галактозурия), аминоацидурии, повышения уровня в крови галактозо-1-фосфата или галактозы, резкого снижения в эритроцитах активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы или галактокиназы. В сомнительных случаях делают нагрузку галактозой.

Тирозинемия, развивающаяся при нарушении утилизации в организме тирозина, - редко встречающееся наследственное заболевание или транзиторное пограничное состояние.

18. Синдром сгущения желчи связан с закупоркой желчных ходов слизистыми пробками; патогенез его еще недостаточно выяснен. В целях диагностики данного синдрома рекомендуют проводить курс желчегонной терапии: дважды в день в течение 3 дней по зонду в желудок вводят по 5 мл 25 % раствора сернокислой магнезии. Значительное уменьшение желтухи



свидетельствует о синдроме сгущения желчи.

Синдром сгущения желчи развивается в результате массивного гемолиза или тяжелого эксикоза. Очень густой билирубин блокирует желчные ходы. Стул становится ахоличным. Повышается содержание прямого билирубина. Уробилиноген в моче отсутствует. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышена. Сонографически отмечается расширение внутрипеченочных желчных протоков.

Синдром сгущения желчи может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина. Характерные признаки - появление обесцвеченного стула у ребенка с неконъюгированной гипербилирубинемией и повышение уровня БДГ более 25 мкмоль. Холестаз редко бывает полным и длительным. Обычно через 1—4 дня он исчезает либо спонтанно, либо под влиянием терапии (дуоденальное зондирование, в том числе слепое, физиотерапия, холекинетики). Провоцирующими факторами могут быть обезвоживание, назначение фуросемида, макролидов, анаболических гормонов.

19.Синдром Дубина-Джонсона (Dubin, Jonson) обусловлен недостаточностью выделения клетками печени связанного билирубина. В биоптате печени отмечается значительное отложение пигмента в гепатоцитах. У новорожденных этот синдром встречается крайне редко, так как для его развития требуется значительное время.

20.Синдром Ротора (Rotor и др.) связан с недостаточностью способности клеток печени выделять связанный билирубин при ненарушенной конъюгационной функции. По своей сущности он близок синдрому Дубина-Джонсона.

Гигантоклеточный гепатит (гепатит новорожденных, гепатит грудных детей) начинается на 1-й неделе послерождения с появления симптомов обтурационной желтухи. Печень и селезенка увеличиваются. Показатели сывороточных ферментов и фракций билирубина не характерны. Пункционная биопсия печени вначале оказывается неинформативной, так как патогномоничные гистологические изменения появляются лишь после 4-го месяца жизни ребенка (гигантские многоядерные клетки, которые, правда, могут быть при внутрипеченочной атрезии желчных путей). Проба с I-бенгальским розовым (более 10% выделяется с калом), а также лапаротомия позволяют провести дифференциальный диагноз с атрезией желчных ходов. Содержание  $\alpha_1$ -фетопротеина может увеличиваться.

22. Поражение печени при недифференцированной внутриутробной инфекции — такую формулировку диагноза считаем в редких случаях возможной, так как диагностические возможности титрования какой-либо инфекции почти полностью исчерпаны.

Таким образом, гипербилирубинемиям различного генеза у детей периода

новорожденности до настоящего времени все еще принадлежит одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии. Причины, ведущие к их развитию, разнообразны, а желтуха кожи и слизистых может быть симптомом многих других заболеваний, что нередко делает весьма затруднительной их дифференциальную диагностику. Выяснение причин желтухи у новорожденных позволяет своевременно поставить правильный диагноз и провести адекватную терапию, что является одним из важных условий предупреждения такого грозного осложнения, как развитие билирубиновой энцефалопатии, и последующей инвалидизации детей.

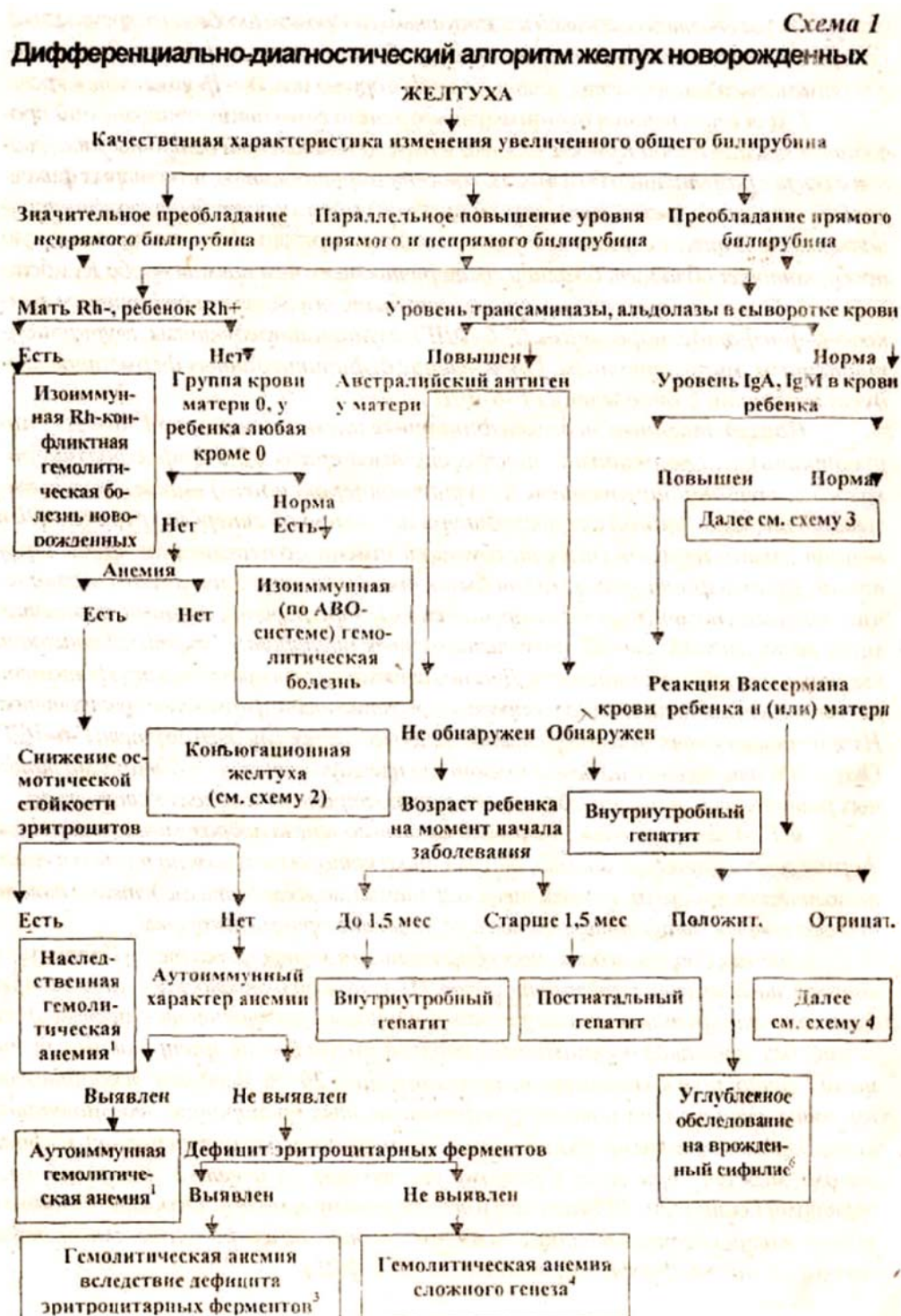


Схема 2

# Дифференциальная диагностика конъюгационных желтух

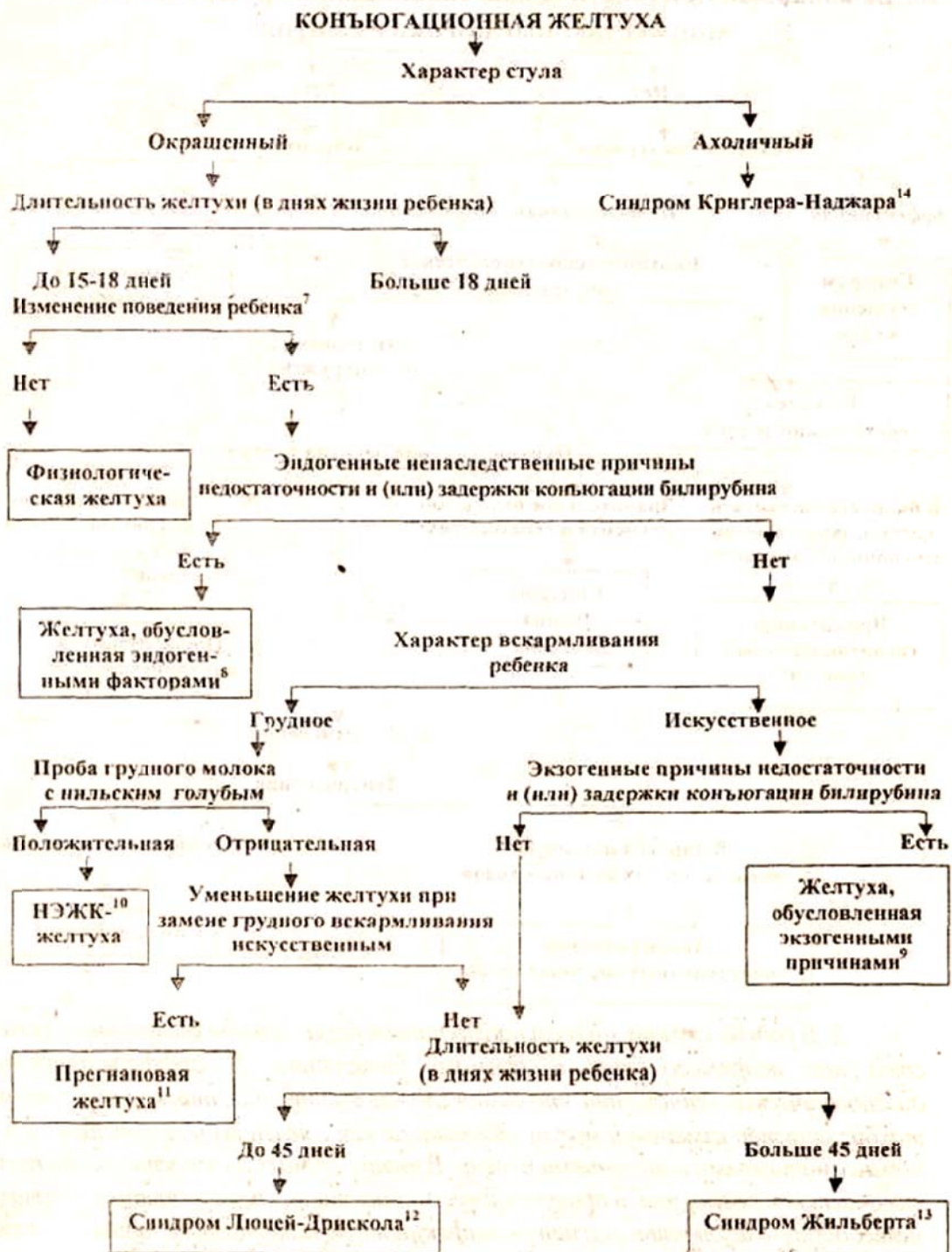




Схема 3

# **Дифференциальная диагностика желтух, встречающихся при генетических заболеваниях и пороках развития**

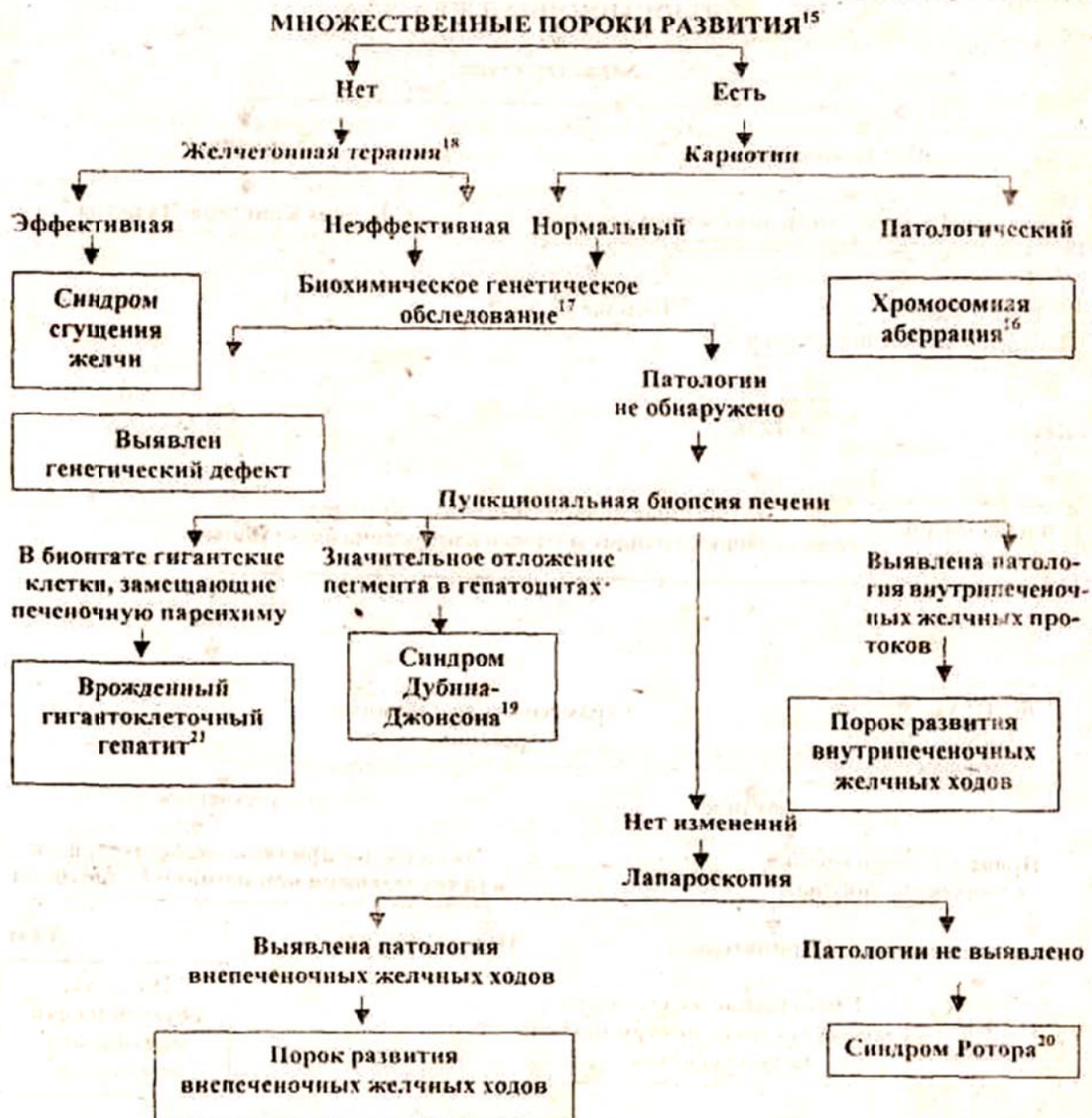
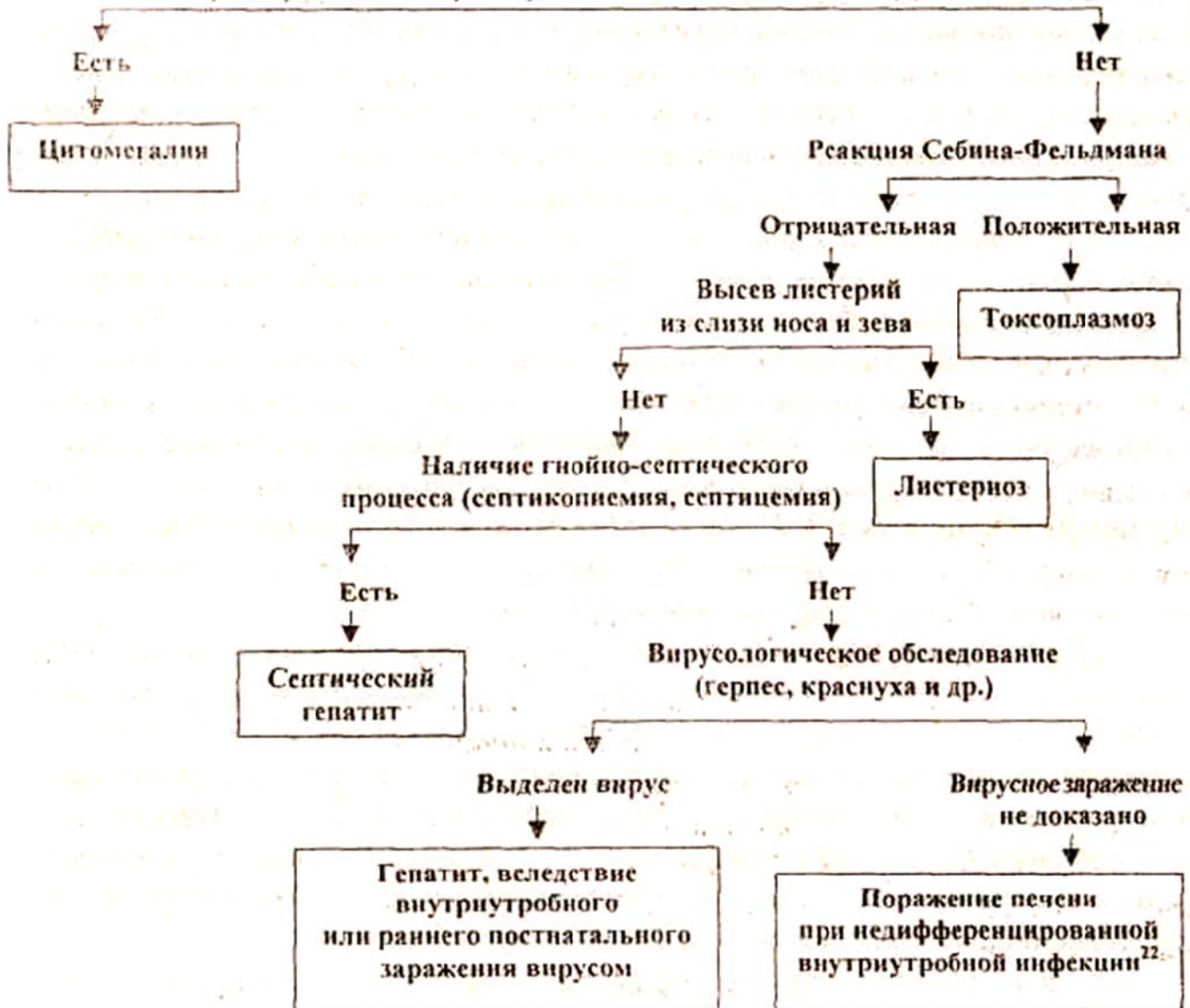


Схема 4

# **Дифференциальная диагностика желтух, связанных с инфекционной патологией**

**НАЛИЧИЕ ЦИТОМЕГАЛИЧЕСКИХ КЛЕТОК В МОЧЕ  
И (ИЛИ) СЛЮНЕ И (ИЛИ) СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ**



## ЙОДНИЙ ДЕФІЦИТ ТА ЙОДОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Маменко М.Є.

Луганський державний медичний університет

**Актуальність.** Дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою в багатьох країнах світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я патологічні стани, що пов'язані з дефіцитом йоду, займають третє місце у списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань людини. Як вважають фахівці ВООЗ, третина населення Землі відноситься до так званої «групи ризику» та є потенційним об'єктом для розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Майже мільярд мешканців планети мають клінічні прояви ЙДЗ: принаймні 750 млн страждають на зоб, щонайменш 6 млн мають крайню ступінь йодної недостатності – кретинізм, але це лише верхівка айсбергу. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, туговухість та косоокість новонароджених, затримка фізичного, статевого та інтелектуального розвитку дітей, зростання показників серцево-судинних захворювань – далеко не повний перелік негативного впливу «прихованого голоду» на людину.

В Україні до регіонів максимального ризику розвитку йододефіцитних захворювань за часів Радянського Союзу традиційно відносили насамперед Львівську, Чернівецьку, Івано-Франківську, Закарпатську, Тернопільську, Рівненську та Волинську області. Чорнобильська катастрофа примусила звернути особливу увагу на йодний дефіцит та його наслідки в Чернігівській, Київській, Житомирській, Черкаській, Рівненській областях. Загальнонаціональне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів, проведене в 2002 році за підтримки Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ), довело актуальність проблеми йодного дефіциту для всієї території України.

### Термінологія та визначення.

**Йод** – есенціальний мікроелемент, головною фізіологічною функцією якого є участь у тиреоїдному синтезі. У свою чергу гормони щитовидної залози (ЩЗ) регулюють процеси зростання, розвитку, диференціювання, обміну речовин у всіх органах і тканинах організму людини. Йод у природі зустрічається практично повсюдно переважно у формі йодиду, але його розподіл нерівномірний. Значна частина світових запасів йоду зосереджена в морях і океанах. Концентрація цього мікроелементу в морській воді складає в середньому 50 мг/л. Іонізована форма дозволяє йоду під впливом сонячних променів випаровуватися з водної поверхні та повертатися в континентальні ґрунти з опадами. Проте швидкість повернення мікроелементу значно нижча за

темпи його вимивання, унаслідок чого вміст йодидів у ґрунті та питній воді в більшості країн світу є недостатнім.

Потрапляючи в організм з продуктами харчування і водою, калію йодид практично повністю абсорбується у шлунку і дванадцятипалій кишці. Калію йодат, який у даний час широко використовується для збагачення солі, трансформується в кишечнику до йодиду, у формі якого і абсорбується. Йод, вбудований в органічні сполуки, зазвичай трансформується в шлунково-кишковому тракті у йодид. Проте бувають виключення. Так, тироксин на 70 % всмоктується в ШКТ без змін.

Йод розподіляється досить рівномірно в екстрацелюлярній рідині та виводиться з циркуляції або нирками, або щитовидною залозою. Причому якщо нирковий кліренс є величиною досить постійною, інтратиреоїдний захват безпосередньо залежить від надходження йоду з їжею. В умовах адекватного йодного забезпечення ЩЗ використовує лише 10 % йоду, що надійшов у організм, а при хронічному йодному дефіциті інтратиреоїдне засвоєння може перевищувати 80 %. Крім того, йод накопичується в молочній залозі жінки під час лактації та секретується в грудне молоко для забезпечення новонародженого. У невеликій кількості даний мікроелемент може знаходитися в слинних залозах, слизовій оболонці шлунку і хороїдному сплетінні.

У нормі період напіввиведення йоду з плазми складає 10 годин. В умовах йодного дефіциту або при гіпертиреозі він може скорочуватися. У тілі дорослої людини міститься 15-20 мг йоду, 70-80 % якого сконцентровано в щитовидній залозі. В умовах йодного дефіциту інтратиреоїдний вміст мікроелементу може знизитися до 20 мкг. У забезпечених йодом регіонах щитовидна залоза використовує 60 мкг йоду щодня для того, щоб забезпечити тиреоїдний синтез і збалансувати втрати. Трансмембранний транспорт здійснюється проти градієнта концентрацій: у 20-50 разів вище в ЩЗ, чим у плазмі.

На апікальній мембрані тиреоциту за допомогою ферменту тиреопероксидази (ТПО) та перекису водню відбувається окислення йоду і його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну, утворюючи монойодтирозин і дийодтирозин. Ці два з'єднання є прекурсорами тиреоїдних гормонів. Під впливом ТПО з'єднання монойодтироzinу і дийодтироzinу призводить до утворення трийодтироніну ( $T_3$ ), а злиття двох дийодтироzinів формує тироксин ( $T_4$ ). Йод складає 59 % молекулярної маси  $T_3$  і 65 %  $T_4$ .

У щитовидній залозі йод у сполученні з тиреоглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів. Після деградації тироксину і трийодтироніну він потрапляє до плазми, з якої може екскретуватися нирками або знов

захоплюватися ЩЗ. Більш ніж на 90 % йод виводиться з сечею. Лише незначна його кількість виявляється в калі.

**Йодний дефіцит** – поширений природний феномен, пов'язаний з нестачею йоду в ґрунті певного регіону та, як наслідок, у продуктах харчування рослинного і тваринного походження, вироблених у даній місцевості.

Проблема йодного дефіциту має тривалу історію. Спочатку вона співвідносилася виключно з гірськими територіями планети, де йод інтенсивно вимивається дощовими і талими водами, спрямовується потоками гірських річок до океану. Проте нераціональна розробка родючих ґрунтів, внесення до них добрив, гербіцидів і пестицидів, забруднення важкими металами та іншими політантами промислового походження призвели до того, що йодний дефіцит став проблемою для більшості континентальних країн світу.

Дослідження, проведені в останні десятиліття, показали, що адекватну кількість йоду з продуктами харчування отримує лише населення країн, розташованих на побережжі морів та океанів, яке щодня споживає значну кількість свіжих морепродуктів. Останні є єдиним дійсно значимим джерелом йоду серед продуктів харчування людини.

Розраховано, що для повного забезпечення синтезу ТГ та відновлення інтратиреоїдних запасів, у організм людини йод має надходити у стабільній кількості, яка залежить від віку та функціонального стану організму (табл.1).

**Таблица 1**

**Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду**

<b>Вік або категорія населення</b>	<b>Рекомендоване добове споживання</b>
Діти 0-5 років	90 мкг
Діти 6-12 років та дорослі	120 мкг
Підлітки старші за 12 років	150 мкг
Вагітні	250 мкг
Жінки під час лактації	250 мкг

Недостатнє надходження йоду як основного будівельного матеріалу для синтезу гормонів щитовидної залози призводить до гіпотироксинемії, яка зумовлює розвиток цілого спектру патологічних станів.

**Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ)** – сукупність усіх негативних впливів йодного дефіциту на організм людини, яким можна запобігти достатнім надходженням даного мікроелементу з продуктами харчування.

Експертами в області ЙДЗ підраховано, що як мінімум 2 мільярди населення Земної кулі отримує недостатню кількість йоду з продуктами харчування, а більш ніж 1 мільярд людей в світі має клінічні прояви йододефіцитних станів. Найбільш виражений йодний дефіцит має місце в



Південній Америці і Африці. Але і в цивілізованій Європі близько 50 % населення відчують легкий йодний голод.

**Історична довідка.** Перші згадки про зоб, кретинізм, способи їх лікування і профілактики зустрічаються в трактатах древніх цивілізацій Китаю, в старогрецькій і давньоримській літературі. Одна з перших згадок, що дійшли до нашого часу, відноситься до епохи правління китайського імператора Шен-Нуг (2838-2698 рр. до нашої ери). У одному зі своїх трактатів імператор описує водорість Sargasso, за допомогою якої можна ефективно лікувати зоб.

Існували різні теорії походження зоба. Деякі цілителі древньої епохи вважали, що пухлина в області шиї – це скупчення кисню і крові, що виникає унаслідок невідомого запалення. У 770-220 рр. до нашої ери з'являються нові концепції розвитку зоба – якість питної води, стреси і умови життя людей в горах. Перші зображення людини із зобом були знайдені в 1215 році в місті Грац біля Альп. Вважається, що зроблені ці наскальні розписи були за 300 років до їх виявлення. Одним з доказів існування проблеми йодного дефіциту є живопис IX-XI століть, на яких зображувалися люди із зобами. Особливо часто такі портрети з'являлися на полотнах майстрів альпійських країн. Потовщення на шиї у святих в іконописі цієї епохи вважалися ознакою божественного осяяння. На картинах художників епохи Ренесансу (Ван Ейк, Рогір ван дер Вейден та ін.) і на пізніших творіннях Рубенса, Дюрера зоб – практично невід'ємна деталь зображення людини.

Незважаючи на те, що зоб був настільки поширеним явищем, нормою його не вважали і в древні часи. Профілактику та лікування захворювань ЩЗ за допомогою різних морських водоростей, а також щитовидної залози оленя використовували спочатку в древньому Китаї, а потім багато століть у всьому світі. Перша спроба хірургічного лікування тиреоїдних захворювань була здійснена у Древній Греції ще за 1500 років до нашої ери.

Вже починаючи з XVI століття людство стало замислюватися не лише над медичними аспектами йодного дефіциту, але і над його соціальними і економічними наслідками. У багатьох країнах питання профілактики і вивчення ЙДЗ були під особистим контролем монархів. Збереглися відповідні постанови короля Франції Генріха II, короля Англії Чарльза II, королеви Англії Ганни, імператора Франції Наполеона Бонапарта, короля Франції Карло Альберто. Наполеон Бонапарт, який за допомогою свого війська мріяв підкорити всю Європу, першим відмітив, що більшість солдатів, покликаних на військову службу з гірських районів, страждає туговухістю, відстають у фізичному та розумовому розвитку, швидко стомлюються, що робить їх практично непридатними до участі у військових походах.

У енциклопедії Дені Дідро, виданій у 1754 році у Франції, наведене наступне визначення терміну «кретин» - «ненормальна глуха людина із зобом, який звисає до талії». Але причин розвитку такого стану автор описати у той час не міг. Річ у тому, що йод як хімічний елемент вперше був виділений французьким вченим Бернаром Куртуа із золи морських водоростей лише у 1811 році. Свою назву мікроелемент отримав з рук теж француза Гей Люсака у 1813 році. «Йод» у перекладі з грецького означає «фіолетовий» оскільки при випаровуванні відвару з морських водоростей на стінках посуду утворювався наліт фіолетового кольору. Дещо пізніше французький хімік Шотен встановив, що йод в незначних кількостях є практично всюди: у воді, землі, мінералах, рослинах, живих організмах.

У 1820 році Коїндет вперше представив швейцарській науковій спільці результати дослідження, яке продемонструвало позитивний вплив малих доз йоду на стан 150 пацієнтів із зобом. До кінця XIX століття недостатня забезпеченість організму людини йодом була визнана основною причиною захворювань щитовидної залози.

Йодувати сіль з метою профілактики йододефіцитних захворювань вперше було запропоновано в 1833 році колумбійцем Боунсигалом, який виявив низьку частоту зоба у аборигенів Південної Америки, що споживали місцеву сіль. Вивчення складу цієї солі показало високий природний вміст йоду.

У Європі перші спроби використання йодованої солі (ЙС) були зроблені Ханзігером у Швейцарії в 1915 році. Практично одночасно в 1916-1920 рр. була продемонстрована висока ефективність використання йодованої солі для профілактики зоба у дітей шкільного віку в місті Аркана (штат Огайо, США). Одна з перших програм масової профілактики зоба із застосуванням ЙС була запроваджена в штаті Мічіган (США) у 1924 році. Контрольне дослідження через 5 років продемонструвало зниження частоти тиреоїдної патології у школярів у 4 рази (з 38,6 % до 9 %). Ще через 10 років зоб діагностувався не більше ніж в 3,2 % дітей шкільного віку, а у 1950 році – лише в 1 %.

Практично одночасно програми обов'язкової йодизації солі прийняли декілька країн Європи: у 1922 році – Швейцарія, в 1923 році – Австрія, в 1929 році – гірські райони Італії, у 1931 році – Франція, в 1937 році – Німеччина.

На початку 80-х років минулого століття ВООЗ вперше обнародувала дані про частоту зоба в окремих регіонах планети: від 20 % до 60 % при найбільш критичній ситуації в країнах, що розвиваються. При цьому значення зоба для здоров'я людини часто недооцінювалося, в багатьох країнах його прийнято було вважати не більше ніж косметичним дефектом на шиї. Як наслідок – відсутність національних стратегій вирішення проблеми. Після того,

як у чисельних контрольованих дослідженнях було продемонстровано, що позитивний ефект сапліментації йоду полягає не лише у запобіганні новим випадкам кретинізму і зоба, але і в зниженні рівня дитячої смертності і поліпшенні когнітивних функцій населення в цілому, багато країн зробили крок вперед до вирішення даної проблеми.

У травні 1999 року Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я наголосила, що ліквідація йододефіцитних захворювань стане таким же тріумфом охорони здоров'я, як і перемога над натуральною віспою та поліомієлітом. 10 травня 2002 року спеціальна Сесія Генеральної асамблеї ООН прийняла Декларацію дій «Світ, сприятливий для життя дітей». Дві глави цього документа «Сприяння здоровому способу життя» і «Забезпечення якісної освіти» зобов'язали уряди країн-членів ООН прийняти невідкладні заходи щодо профілактики ЙДЗ і забезпечити вільний доступ населення до інформації про захворювання, які виникають унаслідок нестачі йоду в організмі людини. Поширювалися ці зобов'язання і на уряд України.

Вперше на державному рівні доцільність масової профілактики захворювань, викликаних дефіцитом йоду в організмі людини, була визнана відразу після закінчення Великої Вітчизняної війни. У червні 1945 року Народний комісаріат охорони здоров'я СРСР затвердив інструкцію «Про протизобну йодну профілактику», яка визначала, що «повноцінна» кухонна сіль – це сіль, яка містить необхідну для людини кількість йоду. Профілактика проводилася в усіх ендемічних регіонах Радянського Союзу, у тому числі Волинській, Львівській, Чернівецькій і Закарпатській областях України і республіці Крим. Профілактика здійснювалася в дошкільних та шкільних установах відразу двома методами: вживанням йодованій солі й призначенням препаратів йодиду калію 1 раз на тиждень.

У 1955 році Міністерство охорони здоров'я затверджує інструкцію «Про йодування куховарської солі», в якій визначалося, що йодована («повноцінна») сіль є звичайною сіллю, в яку додана необхідна для організму кількість йоду. ЙС повинна була використовуватися як профілактичний засіб для боротьби з ендемічним зобом замість звичайної солі. Вже через рік у лютому 1956 року міністр охорони здоров'я СРСР видає наказ «Про удосконалення боротьби з ендемічним зобом». Відповідно до цього наказу санітарні органи мали підсилити контроль забезпеченості високоякісною йодованою сіллю та її реалізації. Крім того, передбачалося створення республіканських, обласних і крайових «протизобних комітетів», забезпечення виробництва відповідного потреби кількості препарату «Антиструмін» на основі калію йодиду. В результаті застосованих заходів рівень захворюваності ендемічним зобом в Україні знизився з 65 % у 1950 році до 3 % у 1960 р.

У 80-і–90-і роки минулого століття йодна профілактика через різні політичні та економічні причини фактично була припинена, що призвело до швидкого зростання числа тиреоїдних захворювань, особливо у дитячого населення. По-новому змусила поглянути на проблему йодного дефіциту Чорнобильська катастрофа. Різкого підйому частоти захворювань щитовидної залози, у тому числі й тиреоїдних раків, на думку багатьох фахівців, можна було б уникнути, якби населення зони, що піддалася радіоактивному забрудненню в результаті аварії на АЕС, мало адекватне йодне забезпечення. В умовах існуючого йодного дефіциту активізувалися механізми абсорбції йоду, що привело до інтенсивного інтратиреоїдного захвату радіоактивних часток.

Проведене у 2002 році Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко за підтримки Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) загальнонаціональне дослідження вживання населенням мікронутрієнтів продемонструвало актуальність проблеми йодного дефіциту для всієї території України. 26 вересня 2002 року Кабінет Міністрів України прийняв Постанову № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення України на 2002-2005 роки», але, на жаль, основні положення цього документа так і не були втілені в життя. Подальші спроби вирішити проблему законодавчим шляхом також не увінчалися успіхом.

Наприкінці 2007 року Всесвітня організація охорони здоров'я спільно з Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ) і Міжнародною радою з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКЙДЗ) підвели підсумки перших двох десятиліть активних дій світової громадськості, спрямованих на ліквідацію йодного дефіциту. Вживання йодованої солі в світі зросло з 20 % на початку 90-х років минулого століття до 70 % наприкінці 2007 р. 120 країн прийняли на законодавчому рівні програми профілактики ЙД на основі універсального йодування харчової солі. 34 країни повністю ліквідовували йодний дефіцит (більше 90 % населення вживають виключно йодовану сіль). Ще 28 держав близькі до даного показника.

На жаль, Україна займає 126-е місце за рівнем вирішення проблеми, залишивши позаду лише Пакистан, Гамбію, Гвінею-Бісау і Гаїті. Лише 18 % українців регулярно користуються йодованою сіллю. Це найгірший показник у Європі.

**Класифікація ЙДЗ.** Чисельні негативні прояви, що виникають у наслідок ЙД, зумовлені неадекватним синтезом тиреоїдних гормонів (ТГ), що призводить до виникнення гіпотироксинемії та навіть гіпотиреозу. Найбільш показовим індикатором йодного дефіциту традиційно вважається ендемічний зоб. Однак, прояви дефіциту йоду залежать від віку людини та тяжкості ЙД. До

теперішнього часу не втратила актуальності класифікація йододефіцитних захворювань, яка була запропонована у 1983 році Hetzel B. S. (табл.2).

Таблиця 2

## Спектр йододефіцитних захворювань (WHO, 2007)

Період життя	Прояви
Плід	Аборти Мертвонародження Вроджені аномалії Підвищення перинатальної смертності Підвищення дитячої смертності Неврологічний кретинізм (розумова відсталість, глухонімота, косоокість) Мікседематозний кретинізм (розумова відсталість, гіпотиреоз, карликовість) Психомоторні порушення
Новонароджені	Неонатальний гіпотиреоз
Діти та підлітки	Порушення розумового та фізичного розвитку
Дорослі	Зоб та його ускладнення
Будь-який вік	Зоб Гіпотиреоз Порушення когнітивної функції Підвищення чутливості ЩЗ до поглинання йоду

Йодний дефіцит вважається провідною причиною розумової недостатності, яка може бути попереджена. ЙД вираженого ступеня під час вагітності може призвести до ендемічного кретинізму, який є найбільш важким проявом ЙДЗ. Описано два варіанти кретинізму. В клініці неврологічного кретинізму домінують порушення з боку нервової системи, виражена затримка розумового розвитку з високою частотою глухонімоти. При мікседематозному кретинізмі на перший план виступає тяжка тиреоїдна недостатність. Крім того, описана значна кількість перехідних варіантів між двома зазначеними вище формами кретинізму.

Ендемічний кретинізм є найбільш важким варіантом порушень фізичного й інтелектуального розвитку та тиреоїдної дисфункції. Ступінь тяжкості йодного дефіциту під час вагітності безпосередньо детермінує потенційний негативний вплив на плід. Наукові дослідження, проведені наприкінці минулого сторіччя, довели, що навіть легкий йодний дефіцит під час вагітності впливає на становлення когнітивної функції майбутньої дитини. Вважається, що більше, ніж 2/3 дітей, що мешкають у регіонах з вираженим, помірним і навіть легким дефіцитом йоду у навколишньому середовищі, мають відхилення за тими або іншими показниками інтелектуального розвитку. У таких дітей

коефіцієнт IQ на 10-15% нижче, ніж у їх однолітків, що мешкають у місцевостях з достатнім забезпеченням йодом. Крім того, на територіях, де не проводиться йодна профілактика, кожне наступне покоління має коефіцієнт IQ на 10-15 пунктів нижче, ніж попереднє. Це відбивається на рівні економічного та політичного розвитку країн, призводить до наукового і технологічного відставання цілих націй.

Тиреоїдні гормони транспортуються від матері до дитини як на ранніх строках вагітності, так і частково після старту тиреоїдного синтезу в щитовидній залозі власне плоду. Але найбільш важливим є нормальний тиреоїдний статус майбутньої матері на ранніх етапах виношування дитини, оскільки в цей період саме материнські гормони відповідають за закладку та формування органів та тканин плоду. Гіпотиреоїдизм вагітної негативно впливає на розвиток дитини навіть за умов відсутності маніфестної клінічної симптоматики.

Вагітність узагалі пред'являє підвищені вимоги до тиреоїдного синтезу. Недостатнє надходження йоду за таких умов порушує процеси фізіологічної адаптації та негативно впливає на перебіг вагітності. В багатьох дослідженнях було продемонстровано підвищення частоти спонтанних абортів, передчасних пологів, мертвонароджень, акушерських ускладнень та порушень внутрішньоутробного розвитку плоду в жінок із гіпотиреозом у порівнянні з еутиреоїдними вагітними. Хоча очевидно, що на вищевказані порушення під час вагітності здатна впливати значна кількість інших факторів, своєчасна корекція йодного дефіциту дозволяє достовірно знизити відповідні показники в популяції.

У йододефіцитних регіонах відзначається високий відсоток транзиторного уродженого гіпотиреозу, який триває від декількох тижнів до декількох місяців. Протягом цього періоду, коли активно дозріває кора головного мозку, в дитини зі зниженою кількістю тиреоїдних гормонів виникають зміни інтелекту, які залишаються на все життя, навіть якщо через деякий час відновлюється еутиреоз.

Щитовидна залоза новонародженого виявилася більш чутливою до нестачі йоду. Якщо дослідження на дорослих продемонстрували зниження інтратиреоїдного запасу йоду лише при важкому йодному дефіциті, у новонароджених такі зміни відбуваються навіть при легкому ступені недостатності цього мікроелементу. Існують дані щодо зниження ризику смертності протягом перших двох місяців життя за умов проведення корекції йодного дефіциту.

Основним проявом йодного дефіциту в дітей старшого віку та підлітків є зоб та гіпотиреоз із відповідними клінічними проявами. Крім того, йодний

дефіцит суттєво впливає на ментальні функції у будь-якому віці. У дітей, які мешкають у регіонах з помірним дефіцитом йоду, ослаблена увага, знижене сприйняття інформації та темп розумової діяльності, страждають процеси тонкої моторики.

Тривале існування йодного дефіциту призводить до високої частоти маніфестного гіпотиреозу, багатовузлового зоба, найбільш злоякісних форм раку щитовидної залози у дорослого населення.

Йодіндукований тиреотоксикоз також, згідно наведеної класифікації, віднесений до йододефіцитних захворювань. Він зустрічається переважно у людей похилого віку на тлі вузлового зоба з прихованим (субклінічним) гіпертиреозом, які мешкають в йододефіцитних регіонах. Клінічні прояви гіпертиреозу провокуються швидким зростанням надходження йоду в організм незалежно від його джерела. У молодому віці та у підлітків такі випадки поодинокі, у дітей – майже не зустрічаються.

Тривалий йодний дефіцит призводить поступово до розвитку вузлових утворень та так званої «автономії» щитовидної залози. Із віком кількість «автономних» тиреоцитів, які втратили чутливість до регулюючих впливів ТТГ, зростає. Продукція автономною тканиною надлишку тиреоїдних гормонів поступово призводить до розвитку тиреотоксикозу навіть за відсутності прийому додаткових кількостей йоду. Вживання йодованої солі або приймання фармацевтичних препаратів, які містять йод, лише прискорюють цей процес.

Дослідження останніх років дали підстави для перегляду традиційної класифікації йододефіцитних захворювань. Найбільш суттєвим внеском до неї є підвищена чутливість організму в умовах йодного дефіциту до радіації.

### **Тиреоїдний гормоногенез в умовах йодного дефіциту.**

За умов зниження надходження йоду в організм активізуються системи, спрямовані на підтримку достатнього рівня синтезу тиреоїдних гормонів. При цьому має місце підвищення рівня тиреотропіну, активізація всмоктування йоду та прискорення його обміну, підсилення продукції  $T_3$  при одночасному зниженні продукції  $T_4$ . Компенсаторні можливості в різних людей варіюють у залежності від спадковості, рівня йодної недостатності та збалансованості раціону за іншими нутрієнтами.

Тиреотропін (ТТГ) є універсальним регулятором функціональної активності тиреоцитів та рівня секреції тиреоїдних гормонів. За принципом негативного зворотного зв'язку, тиреоїдні гормони пригнічують синтез тиреотропіну як безпосередньо на рівні гіпофізу, так і шляхом зниження продукції відповідного релізінг-гормону гіпоталамусу. В багатьох дослідженнях продемонстровано підвищення рівня сироваткового ТТГ при хронічній йодній недостатності.

Вважається, що щитовидна залоза за умов йодного дефіциту стає більш чутливою до впливу тиреотропного гормону, але біохімічні механізми такої підвищеної чутливості не відомі. Систематична кореляція між рівнем ТТГ та наявністю зоба відсутня. Цей ефект пояснюють необхідністю тривалої стимуляції ЩЗ тиреотропіном для формування зоба. Крім того, в літературі мають місце посилення на інші фактори (спадковість, ендокринні дизраптори тощо), які впливають на реакцію щитовидної залози на стимуляцію ТТГ.

Надзвичайно важливим адаптаційним механізмом за умов йодної недостатності є підсилене поглинання йоду. Для адекватного гормоногенезу в щитовидну залозу має надходити щонайменш 100 мг йоду щодня. Для підтримки постійної інтратиреоїдної концентрації цього мікроелементу його екскреція із сечею має відповідати рівню надходження в організм. При зниженні вживання йоду його абсолютне надходження до ЩЗ зберігається за рахунок зниження концентрації в плазмі та екскреції із сечею. Але такі механізми ефективно спрацьовують доки йодне забезпечення є вищим за 50 мг на добу.

Ще в 70 роках минулого сторіччя дослідженнях на щурах, що знаходилися на йододефіцитному вигодовуванні, продемонстрували зниження сироваткового  $T_4$  та підвищення екскреції  $T_3$  щитовидною залозою. У подальшому було доведено, що це відбувається не лише за рахунок збільшення синтезу трийодтироніну, який містить менш атомів йоду, але й за рахунок дейодинації тироксину безпосередньо в ЩЗ. На користь такого висновку свідчила підвищена концентрація дейодиназ у щитовидній залозі, що страждала в наслідок нестачі йоду. Зміна співвідношення  $T_3/T_4$  відіграє важливу роль в процесах адаптації до йодного дефіциту. Однак відомо, що частина тканин в організмі не є чутливою до трийодтироніну, що синтезується безпосередньо у ЩЗ. Крім того, зниження йодизації ТГ сприяє зниженню ефективності тиреоїдного синтезу.

### **Механізми утворення зоба при йодному дефіциті.**

Функціональною одиницею клітинної організації щитовидної залози є фолікул. Він складається з люмена, що наповнений в'язким колоїдом, та одного шару епітеліальних клітин, замкнутих базальною мембраною. Процес формування зоба полягає в збільшенні кількості тиреоцитів і фолікулів (гіперплазія) та зростанні об'єму клітин (гіпертрофія). Крім ТТГ, на цей процес впливають інші інтратиреоїдні фактори росту. При цьому тиреотропін переважно відповідає за розвиток гіпертрофії, а зниження інтратиреоїдної концентрації йоду – за індукцію реплікації клітин.

Раніше зоб вважався виключно реакцією адаптації до йодного дефіциту. Однак, подальші дослідження продемонстрували, що великий колоїдний зоб є



реакцією дезадаптації. Теоретично оптимальною реакцією щитовидної залози на недостатнє надходження йоду в організм є підвищення тиреоїдного кровообігу, інтенсифікація поглинання йоду та зміни ступеня йодизації.

Позитивним є зниження концентрації тиреоглобуліну в зменшеному колоїдному просторі. Ендемічний зоб, навпаки, частіше великий та сповнений колоїдом. Низький вміст йоду при високій концентрації ТГ призводить до зниження ступеня йодизації тиреоглобуліну. Підвищений гідроліз великих кількостей цього протеїну є необхідною умовою для досягнення нормальної секреції. Надмірний гідроліз та дейодинація вільних йодотирозинів призводить до вимивання частини йоду з тиреоцитів. За цих обставин збільшуються втрати йоду із сечею, що може бути помилково сприйняте як покращення йодного забезпечення, що призводить до формування «згубного кола».

**Епідеміологічні маркери і критерії діагностики** Епідеміологічні критерії, що дозволяють встановити наявність йодного дефіциту на певній географічній території, були розроблені і затверджені ВООЗ, ЮНІСЕФ і МРКЙДЗ (останній перегляд у 2007 р.). Перш за все, дослідження має бути епідеміологічним, тобто представляти дані, характерні для популяції в цілому. Оптимальною цільовою групою для проведення таких досліджень визнані діти 6-12 років. Найчастіше обстежуються учні молодших класів загальноосвітніх шкіл (так звані «кластерні» дослідження): за спеціальною методикою пропорційно загальній кількості дитячого населення відповідного віку відбираються 30 шкіл у різних населених пунктах однієї території. У кожному з кластерів обстежуються 20-30 дітей. Отримані дані статистично обробляються, і робиться висновок про наявність або відсутність проблеми йодного дефіциту для регіону в цілому.

Найбільш адекватно оцінити йодну забезпеченість населення дозволяє визначення концентрації йоду в зразках сечі, зібраних під час проведення скринінгу з подальшим розрахунком медіани (табл.3).

**Таблиця 3**

**Критерії оцінки тяжкості йододефіцитних захворювань у популяції (ВООЗ/МРКЙДЗ, 2001, 2007)**

Індикатори	Ступінь тяжкості ЙДЗ		
	Легка	Помірна	Тяжка
Медіана йодурії, мкг/л	50,0–99,0	20,0–49,0	0,0–19,0
Частота зоба за даними УЗД, %	5,0–19,9	20,0–29,9	>30,0
Частота транзиторного неонатального гіпотиреозу, %	3,0-19,9	20,0-39,9	>40,0

Як вже зазначалося, велика частина йоду (близько 90 %), який поступає з продуктами харчування в організм людини, виводиться в найближчу добу з сечею. В окремих осіб показники екскреції йоду системою сечовиділення

можуть значно варіювати залежно від характеру раціону. Але ці коливання нівелюються під час проведення масових досліджень, а такий показник як медіана йодурії дає надійне уявлення про вживання йоду населенням в цілому. Оптимальними вважаються показники медіани йодурії у дітей шкільного віку в діапазоні 100-200 мкг/л. Значення медіани 50-100 мкг/л відповідають легкому йодному дефіциту. Коридор значень медіани йодурії 20-50 мкг/л відповідає ЙД середнього ступеня тяжкості, а нижче 20 мкг/л – тяжкому йодному дефіциту. Надмірним вважається надходження йоду в організмі медіаною йодурії понад 300 мкг/л.

Одним з найбільш важливих показників поширеності і тяжкості йододефіцитних захворювань є частота зоба у обстежених дітей. У теперешній час терміном «зоб» позначають будь-яке збільшення щитовидної залози понад фізіологічну норму. Розміри щитовидної залози визначають пальпаторно або за допомогою ультрасонографії. Сучасна класифікація зоба адаптована експертами для проведення масового скринінгу захворювань ЩЗ та враховує особливості росту дитини. Обсяг однієї частки щитовидної залози в нормі не перевищує розміром дистальній фаланги пальця руки обстежуваного (табл. 4).

**Таблиця 4**

**Класифікація зоба за даними пальпації  
(ВООЗ/МРКЙДЗ 2001)**

<b>Ступінь збільшення</b>	<b>Характеристика</b>
Ступінь 0	Зоб відсутній (кожна з часток ЩЗ не перебільшує розмір дистальної фаланги великого пальця руки пацієнта)
Ступінь 1	Зоб пальпується, але не помітний при звичайному положенні шиї. Вузли утворення в ЩЗ при збереженні її розмірів
Ступінь 2	Зоб помітний при звичайному положенні шиї та при пальпації

Такий спосіб визначення розмірів щитовидної залози носить у значній мірі суб'єктивний характер і має велику вірогідність помилки. При обстеженні ЩЗ у дітей більш точним є сонографічне визначення її об'єму.

Об'єм кожної частки ЩЗ розраховують за формулою:

$$V(\text{мл})=0,479 \cdot \text{глибина(см)} \cdot \text{ширина(см)} \cdot \text{довжина(см)}.$$

Об'єм щитовидної залози складається з суми об'ємів двох часток. Розміри перешийка при цьому не враховують.

Нормальний об'єм ЩЗ залежить від площі поверхні тіла (ППТ, м<sup>2</sup>), яка визначається за номограмою або розраховується за формулою:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)}=W^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4}, \text{ де } W - \text{ маса тіла, кг; } H - \text{ довжина тіла, см.}$$

Результати співвідносяться з нормативними даним ВООЗ, 2001, які затвердженні для використання в Україні нині діючими стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Однак, слід зазначити, що наприкінці 2007 року ВООЗ/МРКЙДЗ/ЮНІСЕФ затвердили нові більш жорсткі нормативи максимального об'єму ЩЗ, які також наведені в табл.5.

Таблиця 5

*Нормальний об'єм ЩЖ у дітей (97-перцентиль; за даними УЗД) відповідно до площі поверхні тіла [ВООЗ/МРКЙДЗ/ЮНІСЕФ, 2001 та 2007]*

ПІТ (м <sup>2</sup> )		0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
2001	Дівчатка	-	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
	Хлопчики	-	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
2007	Дівчатка	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	-
	Хлопчики	2,62	2,95	3,32	3,73	4,20	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	-

У якості критичного рівня поширеності тиреоїдної патології в популяції дітей молодшого шкільного віку обраний поріг 5%, що дозволяє врахувати той факт, що зоб може розвинутиися і у йодозабезпеченого населення внаслідок інших причин (аутоімунний тиреоїдит, вплив зобогенів та ін.). Якщо частота зоба при проведенні скринінгового дослідження перевищує 5%, наявність проблем з йодним забезпеченням населення вважається доведеним. У регіонах зі середньотяжким йодним дефіцитом і за умови впливу інших зобогенів (промислові поллютанти, нераціональне харчування населення, надлишок пестицидів і гербіцидів в ґрунтах, хлорування води та ін.) частота зоба може перевищувати 20 %, а при тяжкому йодному дефіциті – 40 %.

Порівнювати показники офіційної статистики з 5 % ендемічним бар'єром не коректно, оскільки вона враховує лише дані про пацієнтів, що звернулися за допомогою до лікувальних установ, були обстежені та взяті на диспансерний облік. Обов'язковий щорічний скринінг захворювань щитовидної залози проводиться лише в традиційно ендемічних областях та на територіях, що постраждали від аварії на Чорнобильській АЕС. Статистичні дані більшості областей центру, сходу та півдня України можуть не відображати справжню картину поширеності тиреоїдної патології у населення.

З 2007 року додатковим критерієм тяжкості ЙДЗ у популяції визнана частота гіпертиреотропіємії новонароджених – рівня ТТГ понад 5 мОд/л за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз. У численних дослідженнях показано, що в регіонах з адекватним йодним забезпеченням населення, в тому числі вагітних жінок, народжується не більше 3 % таких дітей. Чим вище ступінь йодного дефіциту, тим частіше порушується

тиреоїдний гормоногенез матері та плоду, тим вище частота неонатальної гіпертиреотропінемії.

Методів індивідуальної діагностики йодного дефіциту не існує. Як вже зазначалося вище, йодний дефіцит – це проблема певної географічної території, пов'язана з недостатнім вмістом йоду в продуктах харчування. Діагностувати у конкретної людини можна лише сформований йододефіцитний стан, наприклад зоб, гіпотиреоз, кретинізм та ін. Для кожного з них існує перелік методів обстеження, визначених відповідними протоколами надання медичної допомоги. Доклінічні стадії розвитку цих захворювань зазвичай не верифікуються. Визначення йоду в сечі в окремих індивідів не інформативно, оскільки рівень йодурії практично повністю залежить від характеру харчування протягом доби, що передували збору сечі.

Якщо у певному регіоні за результатами епідеміологічного дослідження встановлено наявність йодного дефіциту, в зоні ризику розвитку йододефіцитних захворювань знаходиться все населення, а отже кожен має потребу в проведенні профілактичних заходів.

#### **Методи профілактики йододефіцитних захворювань.**

Як відомо, існують три основних види йодної профілактики: масова, індивідуальна та групова. Всі вони базуються на додатковому введенні йоду в організм людини, яка проживає в йододефіцитному регіоні. Супротивники такої тактики зазвичай вказують на необхідність збалансувати раціон і тим самим вирішити проблему профілактики ЙДЗ.

**Чи можна вирішити проблему йодного дефіциту виключно за рахунок раціонального харчування?** Йодний дефіцит є проблемою, безпосередньо пов'язаною з харчуванням. Вміст йоду в більшості повсякденно уживаних продуктів харчування й напоїв невеликий (табл.6). Виняток становлять лише морепродукти, оскільки представники рослинного і тваринного світу морів і океанів мають здатність концентрувати йод з морської води. Особливо великий вміст даного елемента в деяких сортах водоростей. Відомо, що жителі прибережних районів Японії, що вживають щодня великі кількості таких водоростей, мають добове надходження йоду 50-80 мг у день, що в десятки разів перевищує добову потребу.

**Таблиця 6**

#### **Вміст йоду в основних продуктах харчування**

Продукт	Йод (мкг/100 г продукту)
Морепродукти в залежності від кулінарної обробки	5-400
Прісноводна риба (сира)	243

Прісноводна риба (після кулінарної обробки)	74
Оселедець свіжий	66
Оселедець у соусі	6
Креветки свіжі	190
Креветки жаренні	11
Форель	3,5
Молочні продукти	4-11
М'ясо	3
Курячі яйця	10
Хліб	6-9
Картопля	4
Зелень	6-15
Овочі	1-10

Однак рекомендувати таку дієту жителям України досить складно у наслідок цілого ряду причин. Насамперед, власних морепродуктів у країні вкрай мало, а імпортовані економічно не завжди доступні населенню. Крім того, в більшості сімей не існує дієтичних традицій постійного вживання морепродуктів, особливо в сирому вигляді. Кулінарна обробка призводить до значних втрат йоду з морської риби і водоростей.

Аналогічна ситуація складається в більшості країн світу, в наслідок чого людством протягом багатьох десятиліть здійснюються спроби збагачення продуктів харчування йодом. Його сполуки додають в молоко, воду, хліб, рослинну олію. Але найбільш широко у всьому світі використовується йодування кухонної солі.

**Йодована сіль.** У даний час в Україні для збагачення солі використовується йодат калію, який є більш стійкою сполукою, ніж йодид, що застосовувався раніше, і дозволяє зберігати йодовану сіль протягом року і більше, не змінює смак і запах страв, може використовуватися при консервації продуктів. Безпека йодату калію підтверджена експертами ВООЗ ще в 1996 році. Крім того, в Україні Постановою Кабінету міністрів № 143 від 11 лютого 2004 року йодат калію, який використовується для збагачення солі, був внесений до переліку харчових добавок, які дозволені до використання в харчових продуктах, чим також визнана безпека даної речовини. Технології і рівень йодування солі в Україні відповідають міжнародним нормативами, завдяки чому більше 80 % виробленої солі експортується в країни ближнього і далекого зарубіжжя. Вміст йоду в солі становить  $40 \pm 15 \times 10^{-4} \%$  або 0,04 г/кг, що при середньодобовому споживанні в їжу дорослим 10 г, а дитиною – 6-7 г солі з урахуванням закладених втрат при зберіганні (20 %) і приготуванні їжі (20 %) дозволяє забезпечити щоденне фізіологічне надходження йоду в організм.

**Масова йодна профілактика.** Оскільки проблема йодного дефіциту носить глобальний характер, найбільш ефективною в світі визнана масова («німа») профілактика. Вона полягає в тому, що все населення країни постійно використовує йодовану сіль в якості універсального носія йоду. Головною перевагою такого підходу є надходження йоду в профілактичній дозі в організм кожного жителя країни незалежно від його інтелектуального, освітнього та матеріального рівня. Саме загальне обов'язкове йодування солі, яка використовується в харчуванні людей є головним методом ліквідації йодного дефіциту, рекомендованих ВООЗ, МРКЙДЗ і ЮНІСЕФ.

Міжнародний досвід свідчить про те, що для введення масової профілактики необхідна загальна йодизація солі в країні, що вимагає прийняття відповідних законодавчих актів. Спорадичне використання солі в окремих домогосподарствах не дає значущого профілактичного ефекту в масштабах популяції. Причини обмеженої ефективності використання йодованої солі в окремих домогосподарствах з метою профілактики йоддефіцитних захворювань полягає в сучасних тенденціях широкого використання промислово виготовлених продуктів харчування (ковбас, напівфабрикатів, кондитерських продуктів та ін.). Якщо харчова промисловість і підприємства громадського харчування, у тому числі столові шкіл і дитячих дошкільних установ, користуються для приготування їжі практично виключно звичайною кухонною сіллю, дитина протягом доби отримує не більше 3-4 грамів йодованої солі. З урахуванням втрат при зберіганні, транспортуванні, приготуванні їжі, з такою дотацією в організм дитини надходить 45-65 мкг йоду на добу, що в умовах йодного дефіциту є недостатнім.

**Групова і індивідуальна профілактика.** У країнах, де не проводиться масова йодна профілактика, виникає необхідність у проведенні групової та індивідуальної дотації йоду найбільш чутливим до йодного дефіциту категоріям населення – дітям, підліткам, вагітним і жінкам-годувальницям. Крім того, з огляду на підвищену потребу в йоді у вагітних та жінок під час лактації, додаткова індивідуальна профілактика цим категоріям населення здійснюється навіть у країнах, де налагоджена масова система профілактики. Групово профілактика проводиться в організованих колективах (школах, дитячих садах і т.п.). Такі заходи вимагають законодавчої та фінансової підтримки держави.

**Для групової та індивідуальної профілактики** нині чинними в Україні протоколами надання допомоги дітям із захворюваннями щитовидної залози рекомендовані винятково фармакологічні препарати йодиду калію. Більшість таких препаратів, незалежно від виробника, мають таблетовану форму випуску

з дозою йодиду калію 100 і 200 мкг, що дозволяє їх точно дозувати для найбільш чутливих до йодного дефіциту категорій населення.

При застосуванні лікарських препаратів в вищеназваних групах ризику рекомендовано наступні дози:

- діти раннього та дошкільного віку – 50-100 мкг йоду на добу, наприклад, від ½ до 1 таблетки «Йодомарину 100»;
- діти молодшого шкільного віку (6-12 років) – 100 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 100» або ½ таблетки «Йодомарину 200»;
- діти старше 12 років і підлітки – 200 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 200» або 2 таблетки «Йодомарину 100»;
- вагітні та жінки, що годують груддю – 200 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 200» або 2 таблетки «Йодомарину 100».

Після народження дитини проведення профілактичних заходів залежить від характеру вигодовування. У разі грудного вигодовування, що є ідеальним на першому році життя, проводиться йодна профілактика матері-годувальниці. В молозиві у перші дні після пологів міститься в середньому 8-40 мкг% йоду, на 5-й день – 2-3 мкг%. В подальшому вміст цього мікроелементу залежить від йодного забезпечення матері.

При штучному вигодовуванні слід звертати увагу на кількість йоду в адаптованих сумішах. Оптимальним є вміст йоду для доношених дітей - до 10 мкг/дл, а для недоношених - до 20 мкг/дл суміші.

Слід зазначити, що фізіологічним є вживання відповідної добової дози йоду щоденно! «Сезонних ритмів» в йодній профілактиці, на відміну від прийому багатьох вітамінних комплексів, не існує. Навпаки, соціологічні дослідження демонструють навіть зниження вживання морепродуктів влітку, а рослинна та тваринна їжа, як вже зазначалося раніше, не здатна забезпечити надходження в організм добової дози йоду.

Припинення йодної профілактики, будь то масової чи індивідуальної, призводить до швидкого відновлення йодного дефіциту та зростання кількості ЙДЗ.

Не припустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної і головне - контрольованої кількості йоду у своєму складі, і у разі їх вживання людина, особливо дитина, може отримувати або недостатню, або надмірну дозу йоду, що в обох випадках є нефізіологічним і небезпечним. У 2002 році Науковий комітет з харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно якого «вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне

надходження йоду», з ризиком виникнення порушення функції щитоподібної залози.

Йодна профілактика в регіонах із високим антропогенним забрудненням оточуючого середовища проводиться на загальних засадах.

Передозування йоду, як і його дефіцит, спричиняє виникненню цілого ряду патологічних станів, у т.ч. порушення функції ЩЗ (табл.7).

**Таблиця 7**

**Максимально допустимі безпечні дози вживання йоду**

<b>Вікові групи</b>	<b>Допустима добова доза (мкг/добу)</b>
1-3 роки	200
4-6 років	250
7-10 років	300
11-14 років	450
15-17 років	500
Дорослі	600
Вагітні	600

Ні в якому разі не можна використовувати для профілактики та лікування ЙДЗ спиртовий розчин йоду, який призначений для зовнішнього застосування та має надвисоку концентрацію йоду.

У разі прийому високих доз йоду може виникнути гостре отруєння – **йодизм**. Для нього характерні специфічний запах із рота, зміна кольору слизових оболонок, спрага, блювання жовтуватими або синіми масами, пронос, слабкість, запаморочення, може бути субфебрильна температура. Іноді виникає асептичне запалення слизових оболонок: рінорея, кон'юнктивіт, гнійничкові висипи, слинотеча тощо. Невідкладна допомога: дати випити водний розчин крохмалю або муки, промити шлунок тіосульфатом натрію.

**Протипоказаннями** до проведення індивідуальної та групової йодної профілактики є тиреотоксикоз різного генезу та індивідуальна непереносимість препаратів йоду, яка зустрічається дуже рідко.

**Резюме.** Йодний дефіцит - проблема актуальна для всієї території України. Відрізняється тільки ступінь його тяжкості: від легкого на сході, півдні та в центрі країни до середньотяжкого і тяжкого в гірських районах Криму і Карпат. В умовах відсутності масової йодної профілактики у населення має місце висока частота йододефіцитних захворювань, насамперед зоба і гіпотиреозу. Поширеність зоба у дітей в цілому по Україні навіть за даними офіційної статистики перевищує 5 % бар'єр. В областях, де проводиться обов'язковий щорічний скринінг, його частота перевищує 20 %, а в окремих районах заходу країни – 40 %. Дослідження останніх років, проведені на сході і півдні України, показали, що фактична поширеність тиреоїдної патології



значно вище даних у звітах медичних установ, а рівень медіани йодурії відповідає в цих регіонах йодному дефіциту легкого ступеня. У структурі захворювань щитовидної залози повсюдно домінує дифузний нетоксичний зоб, в етіології якого провідну роль грає йодний дефіцит.

Вирішити проблему профілактики ЙДЗ у населення можна, прийнявши на законодавчому рівні рішення про обов'язкове йодування кухонної солі в країні, а також проведенням індивідуальної профілактики препаратами йодиду калію в групах особливого ризику (діти і підлітки, вагітні жінки та жінки-годувальниці). Профілактичні заходи повинні бути постійними, оскільки йодний дефіцит як екологічну проблему ліквідувати неможливо. Світовий і вітчизняний досвід показує, що припинення профілактики призводить до швидкого зростання частоти ЙДЗ в популяції.

## **БРАДИРИТМИЯ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ.**

**Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Четверик Н.А.,  
Паршин С.А., Конопко Н.Н.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Исследования механизмов формирования ритма сердца и оптимизации методов диагностики и лечения нарушений ритмовождения остаются одними из наиболее актуальных в экспериментальной и клинической кардиологии. В структуре патологии проводящей системы сердца выделяют брадиаритмию, основным проявлением которой является замедленный сердечный ритм вплоть до его остановки. Это обусловлено поражением клеток-водителей ритма первого порядка (клеток синусового узла) либо структуры, отвечающей за проведение импульса возбуждения с предсердий на желудочки, т.е. области атриовентрикулярного проведения.

Аритмии вследствие нарушения нормального функционирования синусового узла (СУ) и атриовентрикулярного (АВ) соединения являются полиморфными по клинической симптоматике и ЭКГ-проявлениям и трудными в диагностике и лечении. Распространенность идиопатической синусовой брадикардии у детей не определена, что может быть обусловлено длительным бессимптомным течением аритмии. Нередко впервые синусовая брадикардия, АВ блокады и другие виды брадиаритмий выявляются при обследовании пациентов во время планового медицинского осмотра по поводу различных соматических заболеваний. При этом именно нарушения пейсмекерной активности СУ могут быть одной из причин развития синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти в детском возрасте.

По данным Школьниковой М.А. и соавт., синусовая брадикардия в структуре аритмий составляет 3,5%. Частота внезапной сердечной смерти при брадиаритмиях у лиц в возрасте от 1 до 22 лет достигает 2,3%. Причем представители мужского пола умирают внезапно чаще. У детей первого года жизни это соотношение составляет 3:1, а в возрасте 1-16 лет – 5:1. Согласно данным Андрущенко И.В., распространенность нарушений ритма сердца и проводимости в Украине среди школьников достигает 10,7%.

В последние годы изменилось мнение о «безопасности» даже минимальных проявлений дисфункции синусового узла при естественном течении аритмии. Устойчивое (более 3 лет) снижение частоты сердечного ритма менее второго перцентиля прогнозирует развитие нарушения функции синусового узла у школьников с чувствительностью 71% и специфичностью

38%. Среди здоровых детей признаки дисфункции СУ при проведении холтеровского мониторирования (ХМ) выявляются у 2,7%. При отсутствии лечения в течение 5-6 лет формирование синдрома слабости синусового узла (СССУ) с выраженными клинико-электрокардиографическими проявлениями отмечается у 56% детей с ранее диагностированной синусовой брадикардией.

Как известно, синоатриальный узел (узел Киса-Флека) расположен в верхней части правого предсердия, несколько латеральнее устья верхней полой вены. В узле находятся соединительнотканые волокна, типичные кардиомиоциты и специфические мышечные клетки – Р-клетки, которые генерируют электрические импульсы и Т-клетки, проводящие эти импульсы. От синоатриального узла отходят несколько пучков к предсердно-желудочковому узлу (узел Ашоффа-Тавари), расположенному на границе правого предсердия и желудочка. От него отходит пучок Гиса, разделяющийся на 2 ножки, которые проходят под эндокардом желудочков, затем достигают клеток миокарда в виде тонких волокон Пуркинье. При повреждении синусового узла функцию генерации импульса берет на себя предсердно-желудочковый узел, что приводит к значительному снижению ЧСС. Собственно клеткам проводящей системы сердца свойственно спонтанное ритмичное возбуждение. Так, изолированные клетки синусового узла, помещенные в культуру ткани, сокращались вначале независимо одна от другой, но по мере увеличения их количества объединялись в группы и сокращались в едином ритме, заданном одной клеткой с максимальной частотой сокращений.

Хорошее кровоснабжение и иннервация обеспечивают большой диапазон реакций СУ в различных состояниях. Кровоснабжается узел артерией синусового узла, отходящей от правой коронарной либо огибающей артерии. Иннервация осуществляется правосторонним блуждающим нервом, обеспечивающим отрицательный хронотропный эффект и симпатическими нервами, вызывающими положительный хронотропный эффект.

По данным разных авторов, разнятся критерии диагностики брадикардии у детей. Так, М.Б. Кубергер в 1983 году считал брадикардией уменьшение ЧСС менее 100 уд/мин у детей младшего возраста и менее 80 уд/мин у более старших. По мнению Л.М. Макарова, электрокардиографическими критериями синусовой брадикардии являются правильный синусовый ритм и снижение ЧСС менее 15% от должествующих возрастных показателей. По данным поверхностной ЭКГ покоя, нижняя граница нормы ЧСС у детей до 3-х лет – 100 уд/мин, 3-9 лет – 60 уд/мин, 9-16 лет – 50 уд/мин.

Мутафьян О.А. и соавт. (2003) синусовой брадикардией считают урежение частоты сердечных сокращений на 5-40% ниже возрастной нормы,

при этом замедление ЧСС на 5-15% соответствует умеренной (I ст.), 15-30% – средней (II ст.), 30-40% – выраженной (III ст.) брадикардии. По данным Миклашевич И.М. с соавт. (2007), о наличии брадикардии свидетельствует снижение ЧСС на стандартной ЭКГ ниже 2-го перцентиля возрастного распределения ЧСС (табл. 1).

Таблица 1.

Минимальная ЧСС у здоровых детей в возрасте от 0 до 16 лет по данным ЭКГ скрининга (n=5441 здоровых детей России)

(Миклашевич И.М., Школьников М.А., Калинин Л.А., Абдулатипова И.В., 2007)

Возраст, лет	ЧСС по данным ЭКГ скрининга	
	5 перцентиль	2 перцентиль
0-3	103	90
1-3	86	74
3-9	70	65
9-16	61	56

По результатам холтеровского мониторирования (ХМ), по данным ряда авторов, минимальная ЧСС у здоровых детей от 0 до 1 мес. составляет 70 уд/мин, 1 мес.-1 год – 65 уд/мин, 1-6 лет – 60 уд/мин, 7-10 лет – 45 уд/мин, 10-16 лет – 40-45 уд/мин, старше 16 лет – 35 уд/мин (табл. 2). Во время ХМ оценивают ЧСС в периоды бодрствования, дневного и ночного сна.

Таблица 2.

Минимальная ЧСС по результатам холтеровского мониторирования здоровых детей в возрасте от 0 до 18 лет  
(по Макарову Л.М., 2003<sup>1</sup> (n=80), по Southall D.P и соавт., 1981<sup>2</sup> (n=92))

Возраст	Минимальная ЧСС <sup>1</sup>	Минимальная ЧСС <sup>2</sup>
0-1 мес.	70	
1мес-1год	65	
1-6лет		60
3-9лет	45	
7-10 лет		45
9-16лет	40	
10-16 лет		40
старше 16 лет	35	

Важным показателем сердечной деятельности являются паузы синусового ритма, продолжительность которых зависит от возраста ребенка.

Так, у детей первого года жизни максимальное нормальное значение паузы синусового ритма составляет 1100 мсек, 1-3 лет – 1200 мсек, 3-10 лет – 1300 мсек, 10-16 лет – 1500 мсек, 16-18 лет – 1750 мсек, старше 18 лет – 2020 мсек.

Установлено, что на функцию СУ влияют многочисленные экзогенные и эндогенные воздействия, а по изменению параметров его функционирования можно судить не только о состоянии сердца, но и всего организма. Выделяют физиологическую и патологическую синусовую брадикардию (СБ). Физиологическая СБ связана с преобладанием парасимпатической иннервации или понижением активности симпатического отдела. Ее могут иметь дети, занимающиеся спортом после 2 лет регулярных и интенсивных тренировок (занятия не менее 4 часов в день 4-5 раз в неделю), а также здоровые недоношенные новорожденные (как транзиторный этап).

Среди патологических форм брадикардии выделяют: конституционально-семейную, эндокринную, нейрогенную, токсическую, лекарственную и органическую. Эндокринная форма брадикардии наиболее часто встречается у детей с врожденным и приобретенным гипотиреозом, гипопитуитаризмом, метаболическим алкалозом, почечной недостаточностью, гиперкалиемией (диабетический кетоацидоз, почечная недостаточность, травмы с размождением скелетных мышц, поражение коры надпочечников, избыточная терапия калием), при голодании, гипотермии. Нейрогенная (вагусная) форма брадикардии может наблюдаться при вагоинсулярных кризах, депрессивном психоневрозе с гипотензией и гипотермией, лабиринтите, острой гипоксии, сочетающейся с гиперкапнией, язвенной болезни желудка, острым диффузным гломерулонефрите с резким подъемом артериального давления и отеком мозга, реконвалесценции после тяжелых инфекционных заболеваний, приступе почечной, печеночной или кишечной колики, хирургическом лечении (на глазных яблоках, при шейных и медиастинальных опухолях, скользящей пищеводной диафрагмальной грыже), а также рвотных движениях, кашле, пробе Вальсальвы, массаже синокаротидной зоны, надавливании на глазные яблоки, психологической релаксации (йоге). Брадикардия токсического генеза может быть обусловлена брюшным тифом, холерой, паротитом, отравлением фосфорорганическими соединениями. Лекарственная форма брадикардии возникает при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов Са-каналов, антиаритмических препаратов I класса, некоторых транквилизаторов, сердечных гликозидов. Органическая форма брадикардии развивается при гипертрофической кардиомиопатии, легочной гипертензии, синдроме слабости синусового узла.

Клинические проявления брадикардии зависят от степени хронотропной недостаточности. Первые и наиболее ранние симптомы обусловлены

умеренным нарушением церебрального кровотока: повышением нервной возбудимости, снижением памяти, бессонницей. Более выраженные изменения приводят к быстрой утомляемости, немотивированной слабости, головокружениям, пресинкопальным и синкопальным состояниям. При аускультации сердца и пальпации периферического пульса определяется медленная регулярная ЧСС. Над легочной артерией может выслушиваться шум, усиленный III тон (при возрастании ударного объема крови).

Наличие у больного брадикардии требует комплексного кардиологического обследования: стандартная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), в том числе с применением длительной регистрации, событийных и имплантируемых рекодеров, нагрузочные пробы, тилт-тест, лекарственные пробы, неинвазивное электрофизиологическое исследование.

На стандартной ЭКГ определяют водитель ритма, регулярность сердечной деятельности, колебания ЧСС, наличие/отсутствие блокад различного уровня. При проведении ХМ ЭКГ оценивают минимальную ЧСС днем и ночью, адекватность прироста ЧСС на нагрузки, достижение субмаксимальной ЧСС, вариабельность ритма сердца. Во время выполнения нагрузочных проб определяют толерантность к физической нагрузке, адекватность прироста ЧСС и достижение субмаксимальной ЧСС, появление (усиление) патологических симптомов на ЭКГ на фоне нагрузки и в периоде реституции, а также время восстановления исходной ЧСС. Тилт-тест позволяет оценить реакцию гемодинамики на пассивный ортостаз. Из лекарственных методов чаще применяют атропиновую пробу (регистрация ЭКГ до введения и через 15, 30, 45 мин. после введения п/к 0,3-1,0 мл 0,1% атропина сульфата). При положительной атропиновой пробе через 15 мин. на ЭКГ регистрируется учащение сердечного ритма, что свидетельствует о функциональном (вагусном) характере брадикардии.

Одной из современных методик, вошедших в клиническую практику, является неинвазивное электрофизиологическое исследование – чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭКС), позволяющая повысить эффективность диагностики нарушений ритма сердца, осуществить подбор антиаритмической терапии, обосновать показания для инвазивного электрофизиологического исследования и кардиохирургического лечения аритмии. ЧПЭКС позволяет оценить электрофизиологические показатели и особенности проводящей системы сердца, определить показания для имплантации искусственного водителя ритма и выбора режима постоянной кардиостимуляции. Используемые при ЧПЭКС различные режимы стимуляции (учащающая, программированная, парная, сверхчастая) позволяют, наряду с

провокацией и купированием ряда нарушений ритма сердца, определить в ходе ЧПЭКС показатели, характеризующие функцию синусового узла: сердечный цикл; время восстановления функции синусового узла; скорректированное время восстановления функции синусового узла; время синоатриального (СА) проведения возбуждения; эффективный рефрактерный период синусового узла. Комплексная оценка клинических данных, результатов стандартной ЭКГ в динамике наблюдения, холтеровского мониторирования, тредмилл-теста, а также показателей, полученных при ЧПЭКС на фоне исходного ритма, после атропинизации и/или медикаментозной денервации, позволяет провести дифференциальную диагностику СССУ и вегетативной дисфункции синусового узла, выбрать оптимальную лечебную тактику.

Лечение брадикардии должно быть этиопатогенетическим. Макаров Л.М. и соавт., Мутафьян О.А. и соавт., Школьников М.А. и соавт. доказали значение у детей центральной и вегетативной нервной системы в патогенезе развития брадикардии. Указанное определяет включение в схему лечения брадикардии препаратов, нормализующих уровень кардиocereбральных взаимодействий. Так называемую базисную (метаболическую) терапию необходимо назначать длительно в течение 3-6 мес. непрерывными последовательными курсами следующих групп препаратов:

- 1) антиоксидантного и кардиопротекторного действия (деринат, нейровитан, мексидол, кудесан, коэнзим Q и др.);
- 2) регуляторы электролитного обмена в миокарде (магне В6, магнерот и др.);
- 3) анаболического и кардиотрофического действия (инозин, рибоксин, калия оротат, ретаболил и др.);
- 4) улучшающих энергетический обмен в миокарде (неотон, актовегин, милдронат, карнитина хлорид, L-карнитин, предуктал, милдронат, кардонат, кардикон и др.);
- 5) ноотропного действия (пирацетам, аминалон, пантогам, энцефабол и др.);
- 6) витаминные комплексы (витамины А, С, Е, В<sub>15</sub>, триовит, витамакс плюс, препараты селена и др.).

При развитии симптомной брадикардии (приступ Морганьи-Адамса-Стокса) у детей необходимо проведение неотложных мероприятий – введение 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (0,01 мг/кг/ в/в) и 0,1% раствора атропина сульфата (0,02 мг/кг в/в) в сочетании с проведением непрямого массажа сердца и искусственной вентиляцией легких в соотношении 30:2.

Показанием для имплантации искусственного водителя ритма (ИВР), согласно Российским Клиническим рекомендациям по применению

электрокардиостимуляторов (2011), являются прогрессирование брадикардии, отсутствие прироста ЧСС при физических нагрузках и медикаментозных пробах, сочетание брадикардии с другими нарушениями ритма (различные варианты синдрома слабости синусового узла), наличие пауз ритма более 3 сек. по данным ХМ ЭКГ, синкопальные состояния, признаки аритмогенной кардиомиопатии, сердечная недостаточность.

Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции о постоянной кардиостимуляции при дисфункции синусового узла и атриовентрикулярных блокадах включают 3 класса показаний (табл. 3, 4). I класс – условия, для которых имеются доказательства и/или общее мнение о пользе и эффективности диагностической процедуры или метода лечения. II класс – условия, для которых имеются противоречивые свидетельства и/или расхождение мнений относительно пользы/эффективности диагностической процедуры или метода лечения (класс IIa: доказательства или мнения в пользу процедуры или метода лечения; класс IIb: меньше данных о пользе/эффективности). III класс – условия, для которых имеются доказательства и/или общее согласие о том, что данная процедура или метод лечения не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях может приносить вред. Класс А показаний – доказательность считается наивысшей при наличии данных большого количества рандомизированных клинических исследований. Класс В – доказательность считается средней при ограниченном количестве рандомизированных исследований, нерандомизированных исследованиях или данных публикаций в журналах. Класс С – доказательность считается низшей, основанной на мнении экспертов.



Таблица 3.

Рекомендации для постоянной электрокардиостимуляции при приобретенной атриовентрикулярной блокаде  
(Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции)

Рекомендации 2005 года	Рекомендации, пересмотренные в 2009 г. и дополненные в 2011 г.	Комментарии
<b>Класс I</b>		
1. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня, сочетающаяся с симптоматической брадикардией (включая сердечную недостаточность) и желудочковыми аритмиями, обусловленными АВ-блокадой. (Уровень доказанности: C)		Без изменений.
2. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня, сочетающаяся с аритмиями и другими медицинскими условиями, требующими медикаментозного лечения, вызывающего симптоматическую брадикардию. (Уровень доказанности: C)	Без изменений.	
3. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня с документированными периодами асистолии более или равными 3.0 секундам, либо любой выскальзывающий ритм <40 ударов в минуту, либо выскальзывающий ритм ниже уровня АВ-узла в бодрствующем состоянии у бессимптомных пациентов с синусовым ритмом. (Уровень доказанности: C)	Без изменений.	
4. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня у бессимптомных	Без изменений.	

пациентов с ФП и документированной, по крайней мере, одной (или более) паузой 5 секунд и более. (Уровень доказанности: С)	
5. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня у пациентов после катетерной абляции АВ-узла или пучка Гиса. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.
6. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня у пациентов с послеоперационной АВ блокадой, если ее разрешение после кардиохирургического вмешательства не прогнозируется. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.
7. АВ-блокада 3 степени и прогрессирующая АВ-блокада 2 степени любого анатомического уровня у пациентов с нейромышечными заболеваниями с АВ-блокадой, такими как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия, с симптомами или без них. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
8. АВ блокада 2 степени, вне зависимости от типа и места блокады, с сопутствующей симптомной брадикардией. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
9. Персистентная АВ блокада 3 степени любого анатомического уровня с выскальзывающим ритмом > 40 ударов в минуту в бодрствующем состоянии – у пациентов с кардиомегалией, дисфункцией ЛЖ либо выскальзывающим ритмом ниже уровня АВ узла, не имеющих клинических проявлений брадикардии. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
10. АВ блокада 2 либо 3 степени, возникающая при тесте с физической нагрузкой при условии отсутствия признаков ИБС. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.

Класс IIa		
1. Бессимптомная персистентная АВ-блокада 3 степени в любой анатомической локализации, при средней частоте желудочковых сокращений в состоянии бодрствования > 40 ударов в минуту, особенно при кардиомегалии или дисфункции левого желудочка. (Уровень доказанности: В, С)	Бессимптомная персистентная АВ-блокада 3 степени любой анатомической локализации, при частоте желудочковых сокращений в состоянии бодрствования > 40 ударов в минуту, без кардиомегалии. (Уровень доказанности: С)	Эти изменения представляют концепцию о том, что кардиомегалия и дисфункция левого желудочка не имеют принципиального значения при имплантации водителей ритма пациентам с АВ-блокадой 3 степени или другими «допустимыми» брадиаритмиями при отсутствии симптомов.
2. Бессимптомная АВ блокада 2 степени II типа на интра- или инфра-Гисовском уровне, выявленная при ЭФИ. (Уровень доказанности: В).	Без изменений.	
3. Бессимптомная АВ блокада 2 степени II типа с узким QRS. Если бессимптомная АВ блокада 2 степени возникает с расширенным QRS, включая изолированную блокаду ПНПГ, показания к кардиостимуляции переходят в класс I рекомендаций (см. следующий раздел о хронической двух- и трехпучковой блокаде). (Уровень доказанности: В)	Без изменений.	
4. АВ-блокада 1 или 2 степени с симптомами, присущими пейсмейкерному синдрому или нарушениям гемодинамики. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.	
Класс IIb		
Без изменений.	Без изменений.	
1. Нейромышечные заболевания, такие как		

миотоническая мышечная дистония, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия с АВ-блокадой любой степени (включая АВ-блокаду 1 степени), с симптомами или без, т.к. может быть непредсказуемое прогрессирование заболевания и ухудшение предсердно-желудочковой проводимости. (Уровень доказанности: В)	
2. При возникновении АВ-блокады в связи с применением препаратов и/или их токсическим воздействием, когда разрешение блокады не ожидается, даже в условиях отмены данного препарата. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
3. АВ-блокада 1 степени с интервалом PR >0.30 сек у пациентов с дисфункцией левого желудочка и симптомами застойной сердечной недостаточности, у которых более короткий интервал A-V приводит к гемодинамическому улучшению, предположительно за счет уменьшения давления в левом предсердии. (Уровень доказанности: С).	Новые рекомендации включают пациентов с дисфункцией левого желудочка, у которых предсердный вклад имеет принципиальное значение в клиническом состоянии и самочувствии пациента.
<b>Класс III</b>	
1. Бессимптомная АВ-блокада 1 степени. (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
2. Бессимптомная АВ-блокада 2 степени I типа при блокаде проведения на уровне атриовентрикулярного узла), или неясно каком: интра- или инфра-Гисовском. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.

3. Ожидаемое разрешение АВ-блокады или маловероятный ее рецидив (напр., лекарственная токсичность, болезнь Лайма, повышение вагального тонуса, ночное апноэ при отсутствии симптоматики). (Уровень доказанности: В)	Без изменений.
---	----------------

Таблица 4.

Рекомендации по постоянной кардиостимуляции при дисфункции синусово-предсердного узла  
(Рекомендации всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции)

Рекомендации 2005 года	Рекомендации пересмотренные в 2009 г. и дополненные в 2011 г.	Комментарии
<b>Класс I</b>		
1. Дисфункция СПУ с документированной брадикардией или паузами, сопровождающимися симптоматикой. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.	
2. Проявляющаяся клинически хронотропная некомпетентность. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.	
3. Синусовая брадикардия с симптоматикой, являющаяся результатом длительной медикаментозной терапии, которая не может быть прекращена или заменена другой терапией. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.	
<b>Класс IIa</b>		
1. Спонтанная или медикаментозно обусловленная дисфункция синусового узла с ЧСС < 40 ударов в минуту, сопровождающаяся симптоматикой, но при отсутствии документального	Без изменений.	

подтверждения наличия более значимой брадикардии. (Уровень доказанности: С)		
2. Синкопе (потеря сознания) по непонятным причинам в случае, когда основные отклонения от норм функции СПУ выявлены или спровоцированы электрофизиологическим исследованием. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.	
Класс IIb		
1. Минимально выраженная симптоматика при ЧСС в состоянии бодрствования меньше 40 ударов в минуту. (Уровень доказанности: С)	Без изменений.	
Класс III		
1. Дисфункция синусового узла у бессимптомных больных, у которых синусовая брадикардия является последствием долгосрочной лекарственной терапии.	Дисфункция синусового узла у бессимптомных больных, включая и тех, у кого синусовая брадикардия менее 40 ударов в минуту, является последствием долгосрочной лекарственной терапии.	Данная поправка имеет значение для пациентов принимающих медикаменты в связи с хроническим заболеванием и не имеющих клинических проявлений, связанных с брадикардией.
2. Дисфункция синусового узла с симптоматикой, которая могла бы быть обусловлена брадикардией, но имеется четкая документация того, что клиника не связана с редким ритмом.	Без изменений.	
3. Симптоматическая дисфункция СПУ, развившаяся на фоне лекарственных препаратов, от которых можно отказаться без последствий для больного.	Без изменений.	

В отделении детской кардиологии, кардиохирургии и реабилитации ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», являющимся клинической базой кафедры педиатрии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, в течение 7 лет (2004-2011 гг.) ведется реестр детей с нарушением ритма сердца и проводимости, который в настоящее время насчитывает 607 детей от 0 до 18 лет. При этом, брадиаритмию имеет 121 (19,9%) ребенок, в том числе СССУ – 45 (7,4%) чел., синусовую брадикардию – 20 (3,3%) чел., АВ-блокаду 2 ст. – 35 (5,8%) чел., АВ-блокаду 3 степени – 21 (3,5%) чел. (рис.1)

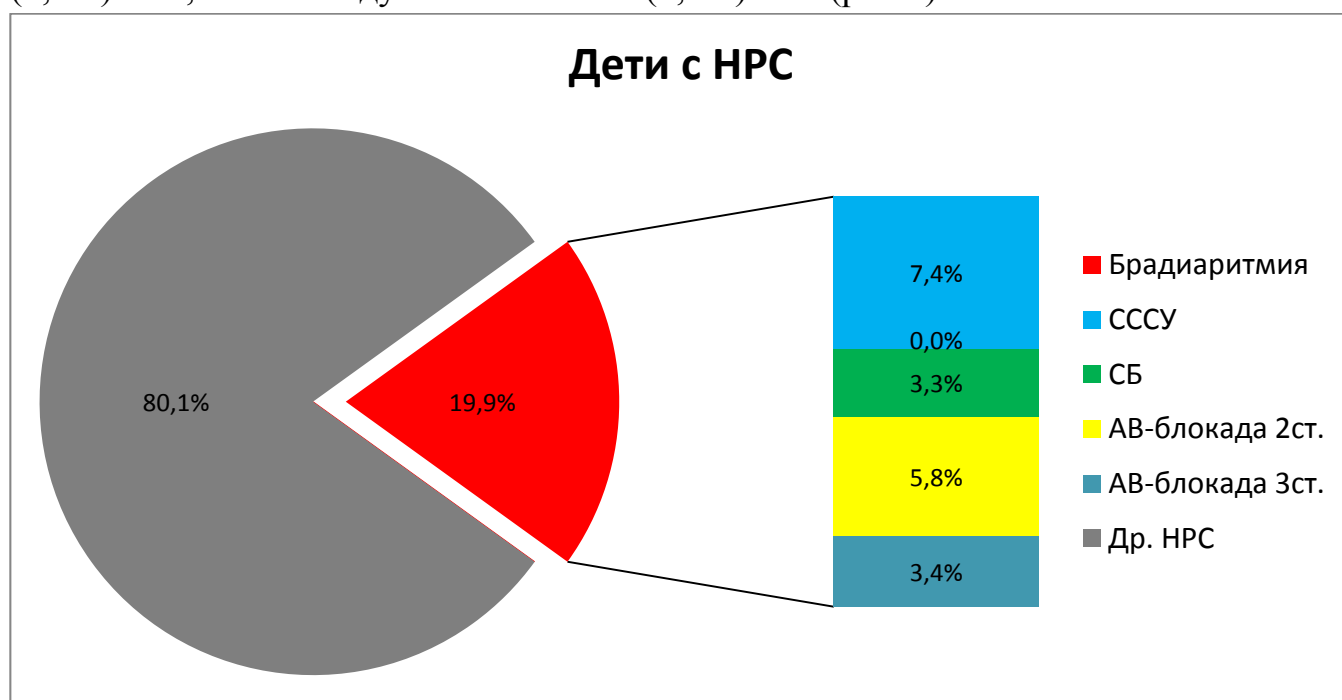


Рис. 1 Брадиаритмия в структуре нарушений ритма сердца по данным реестра у детей Донецкой области (2004-2011 гг.)

Согласно результатам анализа, проведенного в декабре 2011 года, в Донецкой области проживают 34 ребенка с имплантированными искусственными водителями ритма (ИВР) сердца (рис.2), при этом причинами имплантации ИВР у 23 (67,6%) чел. явилась брадиформа СССУ, у 4 (11,8%) чел. – врожденная АВ-блокада 3 степени, у 4 (11,8%) чел. – кардиоингибиторный тип вазовагального синкопе, у 3 (8,8%) чел. – ятрогенная брадикардия после коррекции ВПС.

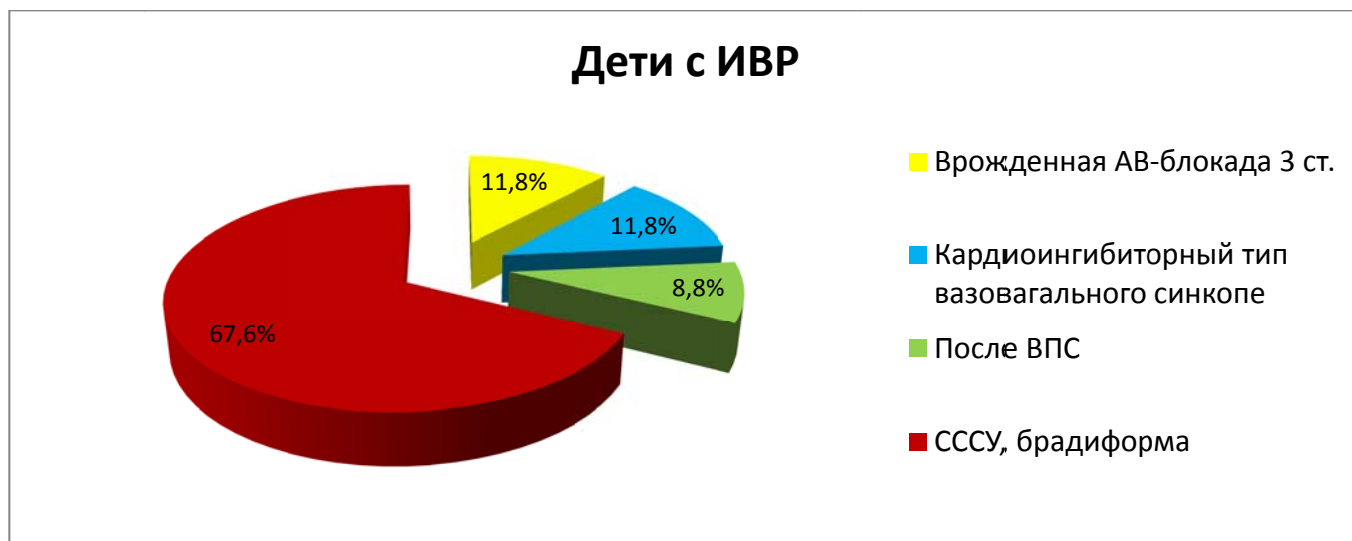


Рис. 2 Причины имплантации ИВР у детей Донецкой области (2004-2011 гг.)

Приводим собственное клиническое наблюдение. Ольга М., 17 лет, в июне 2011 года поступила в отделение детской кардиологии, кардиохирургии и реабилитации ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины с целью выяснения генеза брадикардии. В момент обращения жалоб не предъявляла. Из анамнеза заболевания известно, что за год до обращения во время осмотра врачом подросткового кабинета была документирована брадикардия с ЧСС 54 уд/мин. Амбулаторная карта содержит выписной эпикриз из роддома, где указана ЧСС – 130 уд/мин, в последующем – данных о ЧСС нет. На стандартной ЭКГ, выполненной впервые, зарегистрирована полная АВ-блокада. Во время проведения ХМ ЭКГ 8 апреля 2010 года – АВ-блокада 3 ст. Средняя частота сокращения желудочков днем 58 уд/мин (минимальная – 39 уд/мин), средняя частота сокращения желудочков во время ночного сна – 37 уд/мин, (минимальная – 34 уд/мин). Асистолия желудочков длительностью 3144 мсек. От рекомендованной госпитализации родители отказались. Девочка нерегулярно получала курсы кардиотрофической терапии в амбулаторных условиях.

Анамнез жизни без особенностей. Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы неотягощена. При оценке объективного статуса патологии не выявлено. ЧСС в горизонтальном положении – 48 уд/мин, ЧСС в вертикальном положении – 58 уд/мин.

На стандартной ЭКГ: полная АВ-блокада, частота сокращений желудочков – 50-54 уд/мин, частота сокращения предсердий – 98 уд/мин.

Атропиновая проба – в течение 15 мин. после введения атропина прироста ЧСС не отмечалось, к 15 мин. он составил 5%, к 30 мин. – 10%. Проба отрицательная, свидетельствует об органическом поражении проводящей системы сердца.



24-часовое мониторирование ЭКГ от 13.06.11: в течение времени наблюдения регистрировалась АВ-блокада 3 степени, в период ночного сна пауза сокращений желудочков составляла 3406 мсек (рис. 3). Выраженная брадикардия в течение суток. Средняя частота сокращения желудочков днем – 55 уд/мин, (минимальная – 38 уд/мин), во время ночного сна – 35 уд/мин (минимальная – 30 уд/мин.) (рис. 4). Во время выполнения лестничной пробы зарегистрирована полиморфная желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии.

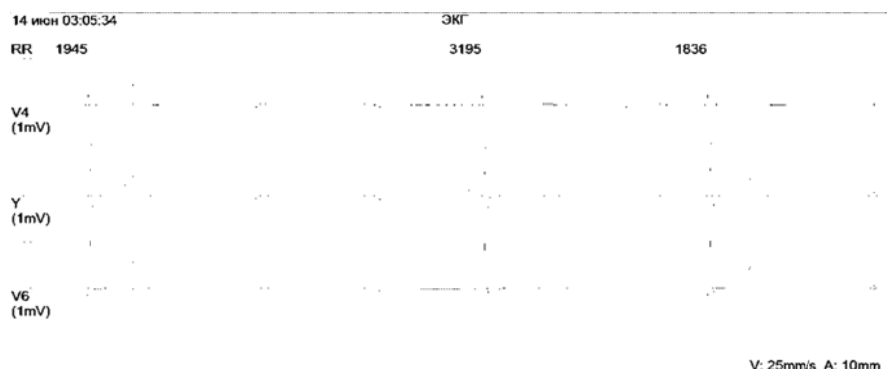


Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ Ольги М., 17 лет. АВ-блокада 3 ст., асистолия желудочков в период ночного сна 3195 мсек.

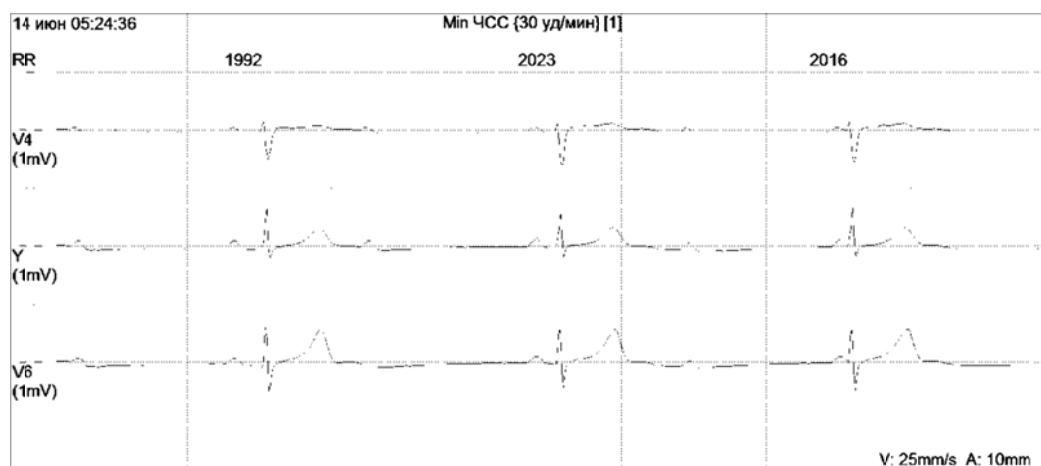


Рис. 4. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ Ольги М., 17 лет. Минимальная частота сокращения желудочков – 30 уд/мин. в период ночного сна.

Допплер Эхо-КГ: пролапс передней створки митрального клапана с регургитацией 1 ст. Аберрантная хорда в полости левого желудочка. Размеры полостей сердца и сократимость в норме.

Полученные данные позволили диагностировать нарушение ритма сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени, вторичная кардиомиопатия (диспластическая, дисметаболическая), ХСН<sub>0</sub>.

Согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (2011), ребенку показана имплантация постоянного

электрокардиостимулятора (I класс показаний). Мать и ребенок информированы об имеющемся жизнеугрожающем нарушении ритма сердца, однако от имплантации ИВР отказались. Родственники обучены приемам оказания сердечно-легочной реанимации.

Девочке назначен непрерывный 6-месячный курс ноотропной, метаболической и кардиотрофической терапии: глутаминовая кислота, милдронат, нейровитан, пирацетам, энцефабол, кардикон, карниэль последовательными курсами.

При повторном ХМ ЭКГ через 6 мес. 09.12.11. документирована положительная динамика: средняя частота сокращения желудочков днем – 61 уд/мин (ранее – 55 уд/мин), средняя частота сокращения желудочков ночью – 44 уд/мин (ранее – 35 уд/мин). Минимальная частота сокращения желудочков – 40 уд/мин (рис. 5). Во время лестничной пробы прирост ЧСС составил 50%, эктопическая активность не зарегистрирована. Максимальная пауза ритма – 1533 мсек в период ночного сна (ранее – 3406 мсек).

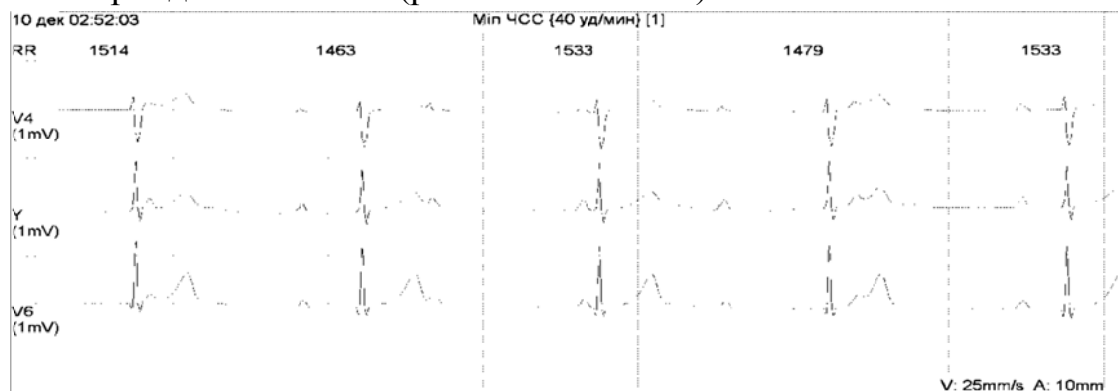


Рис. 5. Фрагмент холтеровского мониторингирования Ольги М., 17 лет.

Минимальная частота сокращения желудочков – 40 уд/мин в период ночного сна

Несмотря на достигнутую положительную динамику, девочке показана имплантация постоянного электрокардиостимулятора для профилактики синдрома внезапной сердечной смерти (IIa класс показаний).

Таким образом, исследования, посвященные проблеме диагностики и лечения нарушений ритма сердца у детей, в нашей стране остаются немногочисленными и, как правило, охватывают незначительное количество наблюдений. Это обусловлено разнообразием клинических проявлений и трудностями диагностики. В то же время, выявление нарушений ритма сердца у детей требует оценки специфических, информативных именно для детского возраста клинических, анамнестических, электрокардиографических данных, в том числе суточной динамики параметров электрокардиограммы и особенностей регуляции сердечного ритма по данным холтеровского мониторингирования.

ЧСС является важной детерминантой интенсивности кровообращения, обеспечивающей скорость протекания обменных процессов в тканях, и, во многом, определяющей физиологическую продолжительность жизни. Брадикардия как симптом – один из наиболее полиморфных и сложных с точки зрения диагностики и лечения нарушений ритма сердца. Важно об этом помнить и отмечать ЧСС в амбулаторной карте пациента при каждом осмотре, а при регистрации замедленного ритма сердца, объяснить его причину. Своевременно и правильно поставленный диагноз с определением факторов риска развития жизнеугрожающих состояний, в частности, внезапной сердечной смерти, и адекватная терапия в большинстве случаев позволяют добиться излечения ребенка или замедления прогрессирования патологического процесса, улучшив качество его жизни.

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**

**Недельська С.М., Бесикало Т.Г., Марчук Н.М., Таранова Т.В.**

*Запорізький державний медичний університет*

Бронхіальна астма – тяжке хронічне захворювання, яке у 80% випадків формується в дитячому віці і стає проблемою всього життя пацієнта [Н.А.Геппе, 2002; О.Л.Ласиця, 2001; Л.О.Яшина, 2002]. Частотність цього захворювання невпинно зростає, посідаючи одне із провідних місць серед патології дихальної системи. За результатами епідеміологічних досліджень поширеність бронхіальної астми в промислово розвинених країнах сягає 5% серед дорослих і 10-15% - серед дітей [Б.М. Пухлик, В.Н. Сидельников, 1992; И.И. Балоболкин, 1998; О.И. Ласица и соавт., 2002; Ю.И. Фещенко, 2001; D.A. Liberman, 2001]. Отримані дані з використанням стандартизованих методик International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) свідчать про значно більшу поширеність БА серед дітей, ніж наводиться в офіційній медичній статистиці, заснованій на зверненості до лікувальних закладів. Тому істинні свідчення про захворюваність, облік епідеміологічних особливостей БА в регіоні – необхідна умова для розробки лікувальних та профілактичних програм.

Сьогодні загальновідоме уявлення про БА як про хронічне запалення дихальних шляхів із поширеною, але варібельною обструкцією та зростаючою гіперчутливістю до різноманітних стимулів, зумовлене специфічними імунологічними (сенсibiliзація і алергія) або неспецифічними стимулами. Виникнення сучасних уявлень про БА як про захворювання алергічного генезу визначило відповідні терапевтичні підступи, до яких, в першу чергу, відносяться елімінаційні заходи, протизапальна терапія і алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) або специфічна алерговакцинація (САВ) [И.И. Балоболкин, 1999; Б.М. Пухлик. 2002, Л.К.Пархоменко та співавт., 2002].

До тепер базисним у терапії БА вважається призначення протизапальних препаратів [С.И. Ялcut, 1998; Ю.И. Фещенко, 1999, 2000; Л.О. Яшина, 2000; К.Д. Чернушенко, 2001], а ставлення до специфічної імунотерапії неоднозначне, а часом – скептичне. Все це висуває на перший план невирішені питання терапії БА у дітей, а саме пошук методів впливу на всі ланки алергічного процесу, зміну характеру реагування дитячого організму на природну експозицію алергену. Таким чином, одним із невирішених питань у лікуванні БА слід вважати застосування АСІТ, думки про доцільність її до цих пір досить суперечливі. Пошук нових критеріїв активності запалення, вивчення їх діагностичної інформативності, моніторинг імунологічних і біохімічних

показників при використанні АСИТ у дітей, хворих на БА, дозволить уточнити її роль та місце.

Згідно думки багатьох авторів, АСИТ – це єдиний метод, здатний змінити імунологічну реактивність дитини [А.Д. Адо, И.Л. Музылева, 1967; И.С. Гущин, 1998, 1999; Р.М. Хаитов и соавт., 2000; Л.В. Беш, 2001]. Однак, незважаючи на тривалий термін застосування АСИТ в клінічній практиці, дотепер питання про початок терапії і тривалість термінів застосування її не вирішене [Г.М. Драннік, 1999; Б.М. Пухлик 1998, 2002; В.И. Пыцкий и соавт., 1999; О.Л. Ласиця, 2001]. Багато суперечливого в пропозиціях про тривалість термінів призначення АСИТ. Описані різноманітні небажані реакції АСИТ, які насторожують лікарів і, нерідко, примушують відмовлятися від цього потужного терапевтичного способу. З цим пов'язане і те, що такий багатофункціональний метод лікування не знайшов певного місця в численних міжнародних програмах. Особливу проблему складає виявлення поєднаного застосування АСИТ і протизапальних препаратів у лікуванні БА у дітей.

Труднощі лікування хворих на БА, суперечливість стосовно показань і тривалості термінів проведення АСИТ спонукали нас до вивчення цих запитань.

Тому **метою дослідження** стало обґрунтування доцільності, вибір показань, способу і оцінки ефективності специфічної імунотерапії алергенами в комплексній терапії бронхіальної астми у дітей залежно від тяжкості захворювання, характеру сенсibiliзації з урахуванням клінічних, імунологічних, функціональних і психологічних показників.

Ми поставили перед собою наступні **завдання дослідження**:

1. Обґрунтувати вибір тривалості специфічної імунотерапії на основі клінічних, імунологічних, біохімічних і функціональних показників у дітей із бронхіальною астмою.

2. Вивчити динаміку клінічних, імунологічних, біохімічних і функціональних показників у дітей із бронхіальною астмою під впливом специфічної алерговакцинації в залежності від ступеня тяжкості захворювання та тривалістю АСИТ.

3. Оцінити ефективність специфічної імунотерапії різними видами алергенів у дітей із бронхіальною астмою на основі моніторингу клініко-імунологічних показників.

4. Розробити програми проведення АСИТ у складі комплексної терапії бронхіальної астми у дітей з урахуванням їх віку, виду сенсibiliзації і тяжкості перебігу захворювання.

#### **Дизайн дослідження.**

Для вирішення поставленої мети було обстежено 487 дітей віком від 6 до 18 років, серед яких 171 дитина мала легкий перебіг БА, а 316 дітей

спостерігались з приводу середньо важкого перебігу цього захворювання. В якості контрольних груп одночасно спостерігали 60 практично здорових дітей і по 67 дітей з легким та середньо важким перебігом БА, 49 дітей із тяжким перебігом, які отримували класичну протизапальну терапію. Групи були рандомізовані за віком і статтю. При плануванні дослідження приймалися до уваги ступінь тяжкості БА згідно з рекомендацій GINA та вітчизняних фахівців, період захворювання, наявність медикаментозної терапії і її доза, супутня патологія, що впливало на умови включення пацієнтів у дослідження. Критеріями виключення із дослідження були: загострення захворювання, вік менше 5 років, використання у лікуванні імуносупресивних препаратів (системних стероїдів, цитостатиків), зміна дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС) у останні 4 тижні перед обстеженням, загострення хронічного захворювання, гострі респіраторні захворювання і відсутність згоди батьків.

Враховуючи критерії включення в дослідження, було виділено і рандомізовано наступні групи:

- група дітей із легким перебігом БА (n = 161);
- група із середньо важким перебігом БА (n=247).

Ефективність, показання і ускладнення специфічної алерговакцинації досліджувались у залежності від тривалості лікування, з урахуванням ступеня важкості БА і виду алергену, який вводився. Вивчались клініко-функціональні, імунні показники, рівні маркерів запалення. Моніторинг впливу АСІТ проводили шляхом порівняння цих показників з даними контрольної групи протягом 5 років. Пацієнти оглядались щодня протягом 18-21 дня від початку лікування специфічними алерговакцинами, а потім щомісяця. Ефективність АСІТ через 1, 3, 4-5 років оцінювали шляхом вивчення динаміки клінічних критеріїв (огляд, анамнез), показників функції зовнішнього дихання (методом спірометрії та пікфлоуметрії), рівнів біомаркерів запалення і імунологічного обстеження (шляхом імуноферментного аналізу та імунодифузії розеткоподібного типування лімфоцитів за методом Манчіні). 79 пацієнтів були виключені з дослідження у зв'язку зі зміною місця проживання або з самовільним припиненням лікування.

### **Результати досліджень і їх обговорення.**

У обстежуваної групи дітей аналізувалися ступінь вираженості сенситизації (моно-, полівалентна), спектр чинникові-значущих алергенів. Аналіз показав, що лише 2,14% дітей мали моновалентну сенситизацію, а у залишку хворих спектр чинниково-значущих алергенів був досить широким. Ми приймали до уваги позитивні результати, отримані під час проведення шкірних скарифікаційних та внутрішньошкірних проб, а також данні

діагностики *in vitro*. У 64,5% хворих причиною сенсibiliзації були аероалергени жител, із них кліщі домашнього пилу - у 42,85%, пилкові алергени – у 38,8%, епідермальні – у 32,8% випадках.

Хворі, відібрані для імунотерапії, отримували лікування за прискореною схемою протягом 4 тижнів в умовах алергологічного відділення, починаючи із розведення  $10^{-6}$  та закінчуючи цільним алергеном (8000 PNU в 1 мл) у дозі 0,1-0,5 мл один раз на місяць. Подальше лікування проводили в амбулаторних умовах шляхом введення підтримуючої дози щомісячно протягом 3-5 років. Індикатором для припинення лікування може бути низький комплаєнс із пацієнтом. Щорічно проводили оцінку ефективності терапії та оцінювали можливість подальшого лікування, використовуючи клініко-імунологічні та психологічні дані. Мали місце поодинокі випадки, коли пацієнт не відповідав клінічним покращенням на лікування алергенами або мали місце психологічні проблеми, підходи до подальшої терапії ми переглядали.

Критеріями закінчення лікування методом АСІТ було наявність стійкої ремісії понад 2 роки, продовжували лікування до 4-5 років за умов покращення клінічного стану та часткової відсутності попередніх вимог. Враховуючи, що АСІТ проводиться тривало, від 3 до 5 років, ми в обов'язковому порядку контролювали показники функції кісткового мозку та печінки протягом всього курсу лікування. Токсичного впливу АСІТ різної тривалості на функції кісткового мозку та печінки не було. Аналіз даних показав, що АСІТ нормалізує показники периферійної крові. У хворих коливання лейкоцитів не виходило за межі норми, а лейкоцитарна формула, наближалася як по абсолютному, так і по відсотковому відношенню до вікової норми.

Найбільш значущі зміни спостерігалися з боку еозинофілів. Під впливом АСІТ число еозинофілів достовірно знижувалося до показників контрольної групи здорових дітей. Спостереження показали, що дотримання однакових умов та одного і того ж комплексу терапевтичних заходів включення АСІТ у значній мірі підвищує ефективність лікування. Тривалість ремісії зростала до 5 років за умов 100% відмови від базисних препаратів у дітей із легким перебігом та у 89% дітей із середньо важким перебігом БА.

Ми порівняли динаміку клінічного покращення в залежності від тривалості АСІТ через рік, 3 роки та через 4-5 років. Із отриманих нами даних витікає, що тривала специфічна алерговакцинація значно покращує результати лікування. Динаміка клінічних проявів під час проведення АСІТ регресувала в залежності від її тривалості.

Реакція слизових, шкіри на чинникові алергени була відсутньою через рік після початку АСІТ, але у частини хворих симптоми з'являлися знову на другому році терапії. Клінічні проявлення при цьому не були вже настільки

важкими та виникали значно рідше. Ринокон'юнктивіт знову з'явився у 4,76% пацієнтів, а у 1,64% хворих відновилася реакція шкіри на контакт із чинниковим алергеном. Однак, якщо пацієнти отримали АСИТ 4 та 5 років – у 100% дітей зникла реакція шкіри, а у 97,5% - слизової очей на контакт із чинниковим алергеном.

Напади задухи на контакт із „винуватим” алергеном до АСИТ виникали у 87,14% дітей. Через рік кашель і/або нетривала задуха непокоїли тільки 5,26% пацієнтів. У групі дітей, що отримували АСИТ 3-5 років у 7,50% хворих на БА зберігався кашель і/або нетривала задуха, яка не потребувала госпіталізації та дозволяла батькам самостійно надати допомогу. При цьому частота денних нападів вже через рік лікування зменшувалася у 5,9 рази, а через 4-5 років АСИТ напади виникали лише у 2,50% пацієнтів, тобто напади стали в 6,2 рази рідше непокоїти дітей у денний час, а нічні напади були відсутні у 100% випадків. Скоротився і обсяг застосованої терапії: від іГКС 93,75% хворих відмовилися вже на першому році лікування, така ж особливість простежувалася і у відношенні прийому  $\beta_2$ -агоністів. Особливо показовою ця тенденція була у бальному вимірюванні. Бальна оцінка використання медикаментів знизилася з 3,95 и 3,03 до 0,33 на першому році застосування АСИТ, до 0,01 через 3 роки терапії (для бронхолітиків) і до 0,18 через 4 роки АСИТ (для іГКС). Під час статистичної обробки була виявлена досто-вірність різниць в ефективності тривалої специфічної терапії ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що використання АСИТ у терапії хворих на БА дітей покращувало функцію дихання. Динаміка показників функції дихання стабілізувалась, а потім нормалізувалась. На тлі АСИТ, починаючи з першого року лікування і протягом 4-5 років подальшої терапії, зростала ЖЄЛ. Клінічно реєстрованому покращенню відповідала і динаміка ОФВ<sub>1</sub>, ПШВ, які були достовірно вищі через 3 роки терапії, а потім і через 5 років САВ ( $p<0,05$ ).

Проведення АСИТ протягом більше 4 років дозволило повністю контролювати показники ПШВ (клінічна ефективність 39,6 і 36,6); знизити частотність нічних нападів (34,6); зменшити бронхіальну гіперреактивність (21,1) і відмовитися від застосування екстрених бронхолітиків. Цікавим можна вважати той факт, що величина регресії симптомів БА була значно вище під час тривалої терапії лікарськими алергенами, аніж для коротших термінів її проведення.

Таким чином, на кінець курсу АСИТ через 4-5 років функція дихання була повністю відновлена, 100% дітей не користувалися В-агоністами, і 100% дітей відмовилися від застосування іГКС. Лікування дітей, хворих на бронхіальну астму із включенням специфічної алерговакцинації потрібно вважати виправданим та високо ефективним. Воно дає значно кращі клінічні результати,



аніж інші методи, котрі використовувалися для лікування дітей групи порівняння. Під впливом АСІТ значно швидше зникали ознаки запалення, а у зв'язку із цим покращувалася функція дихання.

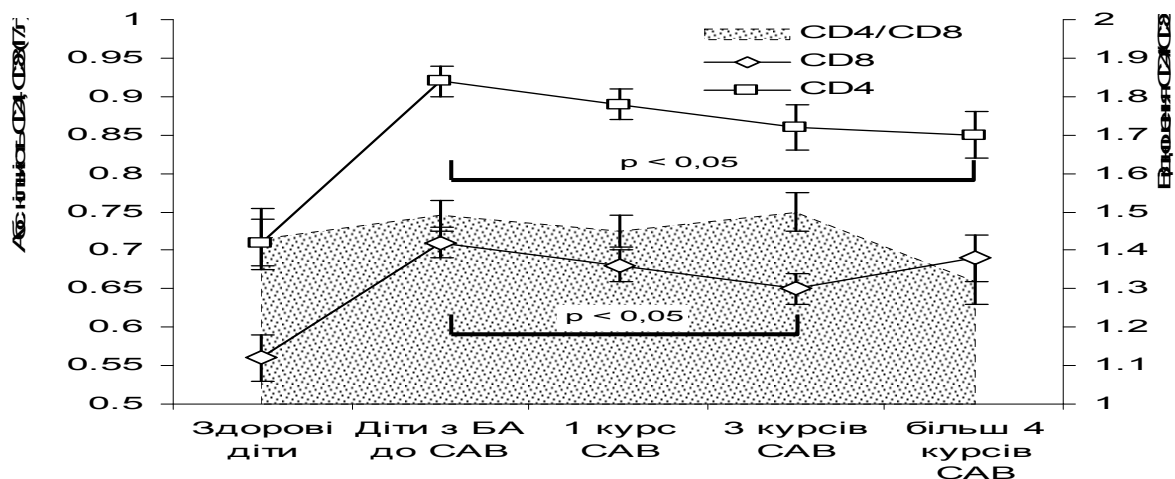
Для виявлення стійкості ефекту АСІТ ми, у першу чергу, намагалися прослідкувати за змінами, які відбувалися в імунному статусі дітей, хворих на бронхіальну астму. Для цього, окрім клінічного та функціонального дослідження, проводили оцінку показників клітинного та гуморального імунітету із врахуванням тривалості САВ. Безумовно, виявлені зміни були очікуваними, коли ми аналізували динаміку цих показників у залежності від тривалості АСІТ.

Показники клітинного та гуморального імунітету ми визначали у 247 хворих до початку лікування, через рік, три та більше трьох років, тобто, в кінці курсу лікування. У дітей із БА, що отримали курс АСІТ, наявні позитивні зрушення у клітинній ланці імунітету під час проведення цього виду лікування.

Під час моніторингу числа лімфоцитів, що несуть різні маркери диференціювання, звертає на себе увагу достовірне збільшення усіх видів імунокомпетентних клітин (рис.1) у дітей, хворих на БА, у першу чергу, В-лімфоцитів, що зростали як в абсолютних, так і відносних числах ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1.

**Двофазний характер реакції CD4 і CD8 лімфоцитів на проведення тривалої специфічної алерговакцинації у дітей із бронхіальною астмою.**



Під час проведення АСІТ протягом року абсолютний вміст CD3 зменшувався з  $1,43 \pm 0,03$  г/л до  $1,37 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,05$ ) і продовжував достовірно знижуватися до кінця лікування по відношенню до цифр на початок терапії, і підвищувався по відношенню до групи контролю. Достовірно знижувався і вміст CD4 з  $0,92 \pm 0,02$  г/л до лікування і  $0,85 \pm 0,03$  після 4-5 років АСІТ. Змінювався вміст CD8 з  $0,71 \pm 0,02$  г/л на початку лікування до  $0,69 \pm 0,03$  г/л після 3-5 років специфічної терапії. Застосування АСІТ супроводжувалося

збільшенням CD19 через рік від початку терапії та тенденцією його до нормалізації у кінці курсу.

Зміни з боку клітинного імунітету під впливом АСІТ супроводжувалося зниженням до нормальних величин імунорегуляторного індексу, що підтверджує вплив АСІТ на процеси диференціювання Т лімфоцитів.

Під час аналізу вмісту CD16 відмічено підвищення цього показника з  $0,57 \pm 0,02$  г/л до  $0,64 \pm 0,03$  г/л при  $p < 0,05$ . Можливо, що саме збільшенням CD16 можна пояснити той факт, що діти, які отримували АСІТ, рідше хворіли на гострі респіраторні захворювання.

АСІТ тривалістю в 1 рік, на відміну від клінічного захворювання, не призводила до достовірної динаміки показників числа CD-типів лімфоцитів периферійної крові. Тривалість АСІТ більше трьох років супроводжувалася достовірним зниженням CD8-лімфоцитів у сполученні із тенденцією до зменшення CD4 клітин. Подальша терапія сприяла збільшенню кількості CD4 до вихідних значень, а також достовірному зростанню числа CD16.

Отже, на першому етапі (1-3 роки) знижується як число CD4, так і CD8 лімфоцитів за умов коливання коефіцієнту CD4/CD8. Подальша САВ на другому етапі викликає збільшення CD8 при збереженні на попередньому рівні CD4, що викликає достовірне зниження CD4/CD8.

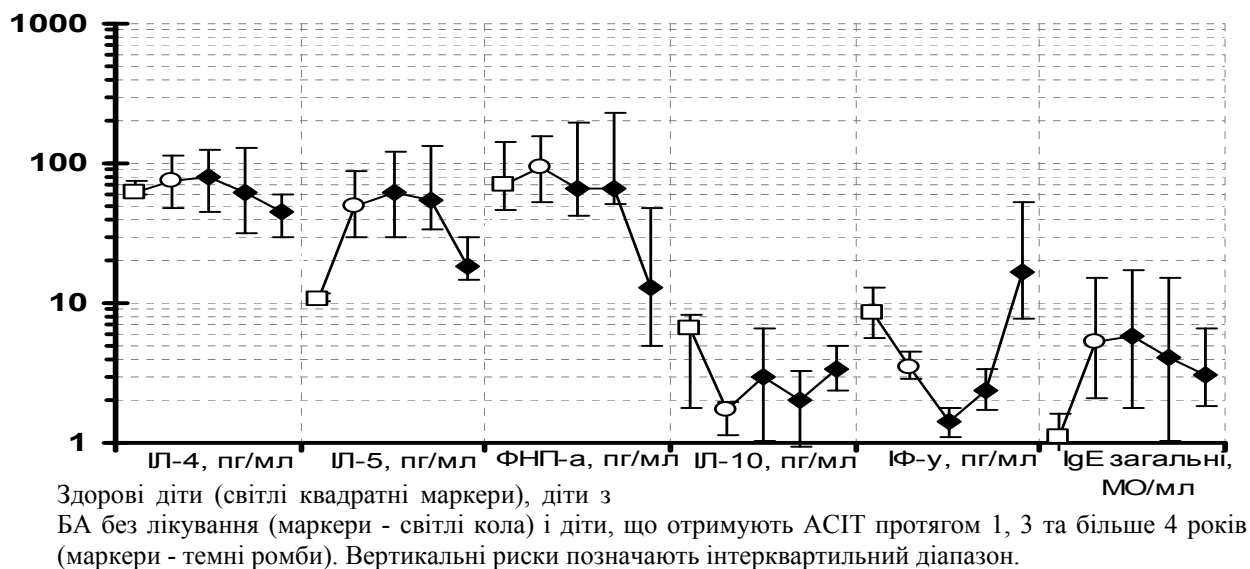
Перша фаза реакції співпадає за часом із описаним раніше відносним (клінічним) зниженням ефективності АСІТ на 3 році проведеного лікування, а друга фаза – із кінцевим формуванням стійкої ремісії основних симптомів захворювання. Таким чином, у дітей із БА курс специфічної імунотерапії алергенами викликає позитивні зміни у клітинному ланцюзі імунітету, які мають двофазний характер.

Проведення специфічної імунотерапії дозволяє досягти значного покращення показників також і гуморального імунітету. У хворих на бронхіальну астму дітей вміст основних класів імуноглобулінів підвищений. Особливо це притаманно IgE, сумарна концентрація яких зростала більше ніж в 5 разів, а концентрація специфічних фракцій – в 115 разів порівняно із групою контролю. При цьому рівень загального IgE продовжував збільшуватися протягом 3 років проведення АСІТ, і тільки на 4-5 році його вміст достовірно знижувався. Односпрямований характер носить динаміка рівню специфічних IgE, вміст яких збільшується з  $11,54 \pm 0,64$  МО/мл (до лікування) до  $14,89 \pm 0,44$  МО/мл (після 3 років АСІТ), а потім починає знижуватися, досягаючи рівню  $7,04 \pm 0,15$  МО/мл до кінця 5 року лікування. Слід відмітити, що найбільш суттєвого зниження продукції специфічних IgE можна досягти тільки після 4-річного курсу АСІТ.

У ході спостережень нами були виявлені суттєві відмінності цитокінового профілю у дітей із БА як у період ремісії, так і у подальшому під час проведення тривалої терапії алергенами (рис.2).

Рис. 2.

### Концентрація цитокінів і IgE у сироватці крові



У дітей із БА наявне збільшення вмісту ІЛ-4 у периферійній крові порівняно із групою контролю. У ході проведення АСИТ протягом першого року лікування рівень ІЛ-4 підвищувався до 80,4 нг/мл. Індивідуальні коливання ІЛ-4 складали від 44,9 до 124,4 нг/мл. До кінця 3 року терапії вміст його достовірно знижувався, і така тенденція зберігалася протягом 4 і 5 років терапії. Хотілося б відмітити, що відсоток пацієнтів з невизначеним рівнем ІЛ-4 зростає на третьому році до 30,5%, а на п'ятому - до 52,7%.

Отже, тенденція до зниження показника у ході проведення специфічної алерговакцинації, що намітилася на третьому році лікування, зберігалася і у подальшому, що, з нашої точки зору, може свідчити про протизапальний ефект АСИТ, який реалізується через перебудову цитокінів. Слід відмітити, якщо у ході АСИТ вміст ІЛ-4 у хворих залишався високим, клінічного ефекту від проведеної терапії ми не отримали. Відмінний та добрий ефект під час АСИТ спостерігався у дітей, лікування яких починали за умов високого вмісту ІЛ-4 у периферійній крові.

Враховуючи тісний зв'язок ІЛ-5 з іншими цитокінами, а також те, що ІЛ-5 здійснює диференціювання еозинофілів і діє як гемопоетичний фактор росту, ми прослідкували за впливом АСИТ на продукцію ІЛ-5 в периферійній крові у дітей, хворих на БА. Концентрація його у дітей із БА, що знаходилися у ремісії, в чотири рази перевищувала показники здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Причому, індивідуальні коливання у дітей до лікування склали від 30,0 пг/мл до 87,9

пг/мл, а у 43,2% хворих вміст ІЛ-5 був нижчим меж можливого визначення. Через рік від початку АСІТ паралельно з ІЛ-4 достовірно збільшувався рівень і ІЛ-5 ( $p<0,05$ ). Індивідуальні коливання вмісту цього цитокіну були від 29,7 пг/мл до 122,1 пг/мл. Підвищення рівню ІЛ-5 у крові, з нашої точки зору, свідчить про активацію всього інтерлейкінового каскаду у відповідь на дію алергену. Через три роки проведеного алергенами лікування рівень ІЛ-5 у периферійній крові цих хворих достовірно знижувався з 62,0 пг/мл до 55,3 пг/мл. ( $p<0,05$ ). Індивідуальні коливання рівню ІЛ-5 склали від 33,6 пг/мл до 133,9 пг/мл, при цьому у 36,5% дітей рівень ІЛ-5 був також нижче межі можливого визначення. Динаміка вмісту ІЛ-5 на четвертому та п'ятому роках лікування показала, що рівень ІЛ-5 був у 2,6 рази нижчим аніж до лікування, і в 3,4 рази нижчим аніж на першому році АСІТ. Нівелювалися і індивідуальні відміни. Індивідуальна продукція ІЛ-5 коливалася від 14,8 пг/мл до 29,6 пг/мл. Відсоток дітей із невизначеним рівнем ІЛ-5 досяг 65,1%.

Враховуючи, що головну роль у супресії імунної та запальної відповіді відіграє ІЛ-10, інгібуючи продукцію прозапальних цитокінів, ми вирішили уточнити його роль у специфічній імунотерапії алергенами у дітей із БА. Під час проведення АСІТ зміст ІЛ-10 у периферійній крові хворих достовірно змінювався. У дітей із БА на тлі стабілізації процесу рівень ІЛ-10 був у 3,8 рази нижчим, аніж у групі контролю, і склав 1,7 пг/мл ( $p<0,05$ ). Індивідуальні коливання були від 1,15 пг/мл до 1,95 пг/мл, при цьому у 56,2% хворих рівень цього цитокіну не визначався. Низькі рівні ІЛ-10 ми виявили у хворих на першому році та через три роки специфічного лікування, і тільки на 4-5 році АСІТ рівень ІЛ-10 збільшився вдвічі, досягаючи показників групи контролю ( $p<0,05$ ). Проведення АСІТ нормалізує рівень ІЛ-10 у периферійній крові дітей, хворих на бронхіальну астму та сприяє зниженню продукції ІЛ-4 та ІЛ-5.

Нами також була вивчена ефективність АСІТ залежно від важкості перебігу БА у дітей (рис.3). За результатами дослідження доведено, що АСІТ – ефективний протизапальний метод терапії у дітей при астмі як легкого, так і середньо важкого ступеня. В обох випадках дія АСІТ зумовлена послідовним зниженням гіперчутливості організму до алергену. Завдяки цьому, ми досягаємо зменшення здатності В-лімфоцитів до продукції IgE при контакті з алергеном, а з іншого боку – зниження рівню бронхіальної гіперреактивності. Це нівелює негативний вплив тригерних факторів навіть у дітей із наявністю генетичної схильності.

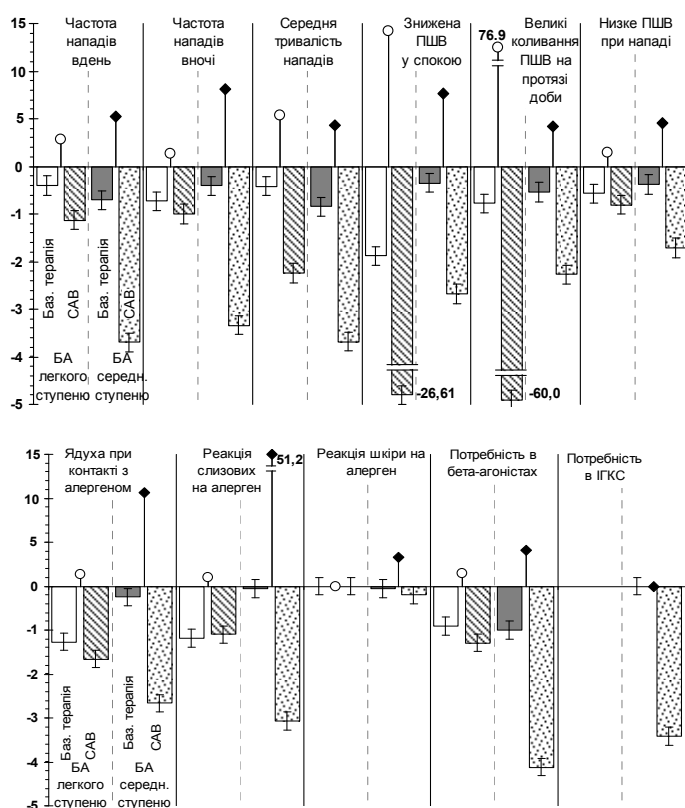
Нас цікавило питання, наскільки АСІТ здатна внести корективи у виявлені зміни під час легкої форми захворювання у дітей.

У відношенні редукції клінічної симптоматики на чинникові алергени під час легкого перебігу БА у дітей ефективність АСІТ була високою. Під час

проведення АСІТ в 83,3% випадках зникала реакція дихальних шляхів на контакт із чинниковим алергеном, що знаходило відображення у величині бальної оцінки, яка знижувалась із  $1,66 \pm 0,13$  на початок АСІТ до  $0,002 \pm 0,002$  після її закінчення ( $p < 0,05$ ). Обидва засоби лікування достовірно знижували реакцію слизових оболонок у вигляді риніту, кон'юнктивіту на чинникові алергени, але зниження бальної оцінки цього показника за умов АСІТ було достовірно більшим. Зниження частотності та важкості нападів під час проведення АСІТ призводило до підвищення показників ефективності до 10,12 ( $p < 0,05$ ) та індукції ремісії захворювання.

Рис. 3.

### Порівняльні показники клініко-функціональної ефективності базисної терапії та її сполучення із АСІТ під час лікування БА у дітей.



Стовбцями позначена середня величина динаміки бальної оцінки клінічних симптомів; вертикальні діапазони відповідають помилці середньої; кола – величини відношення ефективності АСІТ до ефективності базисної терапії при легкому перебігу БА; чорні ромби – величини відношення ефективності АСІТ до ефективності базисної терапії при середній важкості перебігу БА.

БА легкого ступеню важкості характеризувалася посиленням утворенням IgG та IgM, у порівнянні із контрольною групою ( $p < 0,05$ ), у той час як концентрація IgA не потерпала достовірних змін. Концентрація загальних та специфічних IgE, маркерів важкості, була достовірно вищою у всіх хворих на БА. Базисна терапія БА була не здатна відновити співвідношення класів імуноглобулінів, у той час як АСІТ призводила до достовірного збільшення

концентрації IgA та зниження рівня IgM, IgG і загальних IgE ( $p < 0,05$ ), не впливаючи на рівень специфічних IgE.

### **ВИСНОВКИ**

1. Оптимальна тривалість проведення специфічної алерговакцинації, необхідної для формування стійкої ремісії, за даними клініко-імунологічних досліджень, становить 4-5 років.

2. Специфічна алерговакцинація призводить до двофазної реакції Т-клітинної ланки імунітету: на першому етапі (1-3 роки) знижується число CD4 і CD8 лімфоцитів, на другому етапі зростає вміст CD8 при попередньому рівні CD4, що викликає достовірне зниження CD4/CD8. Друга фаза співпадає за часом із кінцевим формуванням стійкої ремісії. Тривала специфічна алерговакцинація також зменшує концентрацію в крові ІЛ-5 до рівня здорових дітей, ІЛ-4 – нижче величин контролю, достовірно збільшує вміст ІЛ-10.

3. Ефективність проведення специфічної алерговакцинації у дітей із БА, за даними динаміки клініко-функціональних показників, сягає 90,32% у дітей із легким перебігом і 96,94% у дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання. Клінічна ефективність випереджає імунологічні зміни, що відбуваються під впливом специфічної алерговакцинації. Специфічна імунотерапія алергенами незалежно від ступеня тяжкості БА володіє протизапальною і імунорегуючою дією.

4. Специфічна імунотерапія алергенами кліщовими, епідермальними і пилковими алергенами, за даними клінічних і імунологічних показників, є високоефективним методом лікування БА у дітей. Терапія кліщовими алергенами достовірно більш клінічно ефективність, ніж пилковими і епідермальними. За імунологічними показниками, алерговакцинація епідермальними алергенами достовірно більш ефективна, ніж кліщовими і пилковими алергенами, що може бути пов'язане з особливістю поширеності епідермальних алергенів тварин у довкіллі.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Специфічну алерговакцинацію необхідно починати після досягнення стабільного перебігу БА і не раніше, ніж через 3 – 4 тижні від початку медикаментозної терапії, за умов наявності легкого і середньо важкого перебігу БА.

2. Для АСІТ необхідно відбирати хворих, віком від 6 до 18 років, враховуючи ступінь сенсibilізації, рівень загального та специфічних IgE.

3. Обов'язковою умовою безпечності АСІТ необхідно вважати контроль за функцією зовнішнього дихання і імунними показниками шляхом проведення моніторингу ОФВ<sub>1</sub> (повинний бути  $> 80\%$  від норми), індексу добової

варіабельності ПШВ (повинний бути  $< 20\%$ ) і співвідношенням концентрації ІЛ-4/ІФ- $\gamma$  у крові (при проведенні АСІТ повинний послідовно знижуватися).

4. Перед кожною ін'єкцією алергену необхідно оцінити загальний стан здоров'я пацієнта, оглянувши його, проконтролювати показники пікфлоуметрії, перевірити інтервал між ін'єкціями, номер флакону і його об'єм та прийняти рішення про необхідну дозу.

5. Після кожної ін'єкції алергену необхідно спостерігати за пацієнтом протягом 30 хвилин, зафіксувати будь-які місцеві або системні реакції, замірити піковий об'єм видиху, рекомендувати пацієнту обмежити фізичне навантаження в день ін'єкції і контакт із причинним алергеном, повідомити лікаря про можливі пізні загальні і місцеві реакції та указати пацієнту час наступного візиту.

6. Введення алергену необхідно затримати, якщо у хворого є прояви гострого респіраторного захворювання, при зниженні пікового об'єму видихуваного повітря нижче 70% від очікуваної норми, при дестабілізації БА.

## **НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕЗА ЧАСТЫХ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДОВ ОСТРЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ**

**Овчаренко Л.С., Шамрай И.В., Вертегел А.А.**

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Заболеваемость детей острыми инфекционными бронхитами, в том числе с рекуррентным течением, является стабильно высокой в Украине. Разработанные терапевтические мероприятия в целом эффективны, но у детей, имеющих сопутствующие заболевания, нередко требуется использование дополнительных средств. К категории риска формирования частых повторных эпизодов острого бронхита относятся дети, у которых имели место расстройства центральной нервной системы или отмечается резидуальная неврологическая симптоматика. Заболевание у них протекает более тяжело и длительно, что обусловлено как нарушениями нейрональных механизмов обеспечения эвакуаторной функции бронхов и функционирования мукоцилиарного аппарата, так и существованием тесных нейроиммунных взаимосвязей, которые контролируют воспалительный процесс.

Воспаление бронхов является комплексным процессом, который начинается с повреждения эпителия, расстройств микроциркуляции с последующим взаимодействием первичных и вторичных эффекторных клеток, а также их медиаторов, цитокинов, сигнальных молекул. При этом сложный патогенез воспалительной реакции выходит за рамки лишь иммунных механизмов и включает механизмы нейрогенного воспаления при участии нейропептидов. Это связано со способностью активированных клеток иммунной системы синтезировать нейропептиды, аналогичные тем, которые продуцируются в центральной нервной системе.

Учитывая влияние нейропептидов на регуляцию воспаления в бронхиальном дереве важно учитывать состояние этих механизмов при рекуррентном инфекционном процессе. Возможные нарушения нейроиммунных механизмов у детей с расстройствами нервной системы в анамнезе являются фактором более тяжелого течения рекуррентных форм острого бронхита.

1. Особенности течения заболеваний органов дыхания у детей с патологией нервной системы.

Начиная с перинатального периода, повреждение нервной системы, приводит к ликвородинамическим и сосудистым нарушениям с развитием вегетативной дисфункции, которая способствует формированию в младенческом возрасте вегетосоматической патологии, манифестирующей



респираторными, иммунными, эндокринными и другими нарушениями, влияющими на течение острой бронхолегочной патологии [5].

В ходе клинических наблюдений Копиловой Е.Б. с соавт. (2004) было установлено, что перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического и / или травматического генеза имело место у 75 % детей раннего возраста с обструктивным бронхитом. У 55,6 % этих детей выявлялись вегетативно-висцеральные нарушения, обусловленные вегетативной дисрегуляцией, перинатально сформированной дезадаптивностью организма на стрессовые стимулы, которые способствовали необычному течению бронхолегочных заболеваний.

Наличие нарушений со стороны нервной регуляции при бронхитах способно обуславливать симптомокомплекс, включающий длительный кашель и свистящее дыхание. Более того, кашель может принимать хронический характер, то есть длиться более 4-х недель.

По мнению Е.И. Юлиша с соавт. (2010), дети с перинатальной энцефалопатией (ПЭП) и острым бронхитом являются группой риска по развитию синдрома бронхиальной обструкции, нередко тяжелого и торпидного к стандартной терапии. Это связано с тем, что в основе клинических особенностей бронхообструктивного синдрома лежит нарушение вегетативной регуляции тонуса бронхов, которое имеет место у детей с перинатальным поражением (ПП) ЦНС.

Еще одним фактором, усложняющим течение острых бронхитов у детей с ПЭП является формирование гиперреактивности бронхов. Она развивается в результате гипоксических и травматических повреждений головного мозга в перинатальном периоде, что приводит к нарушению эндогенной регуляции тонуса бронхов и эпителия дыхательных путей. Сформировавшаяся в такой ситуации гиперреактивность бронхов сохраняется длительное время, усиливая воздействие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды инфекционных заболеваний и аллергических реакций.

Нейрофизиологические дисфункции по данным электроэнцефалографии были диагностированы у 15 с 38 детей с рецидивирующим бронхитом, при этом сделано предположение, что бронхиальная патология может являться проявлением, а не причиной слабости неспецифических структур ствола мозга.

В другом исследовании О.В. Охалкиной (2001) у 120 детей дошкольного возраста с рецидивирующим бронхитом было установлено нарушение вегетативного гомеостаза в периоды обострения и ремиссии болезни, при этом наиболее неблагоприятным вариантом является ваготония, способствующая трансформации в бронхиальную астму. В период ремиссии у детей с рекуррентным бронхитом (РБ) установлен десинхронизм. Также дисфункции со

стороны вегетативного отдела нервной системы у детей с РБ установлены Корець О.О. (2005). Наличие вегетативных дисфункций у детей, страдающих РБ, показали В.И. Чергинцев и Е.Е. Марченко (2007). Авторы предположили, что выявленные нарушения изменяют характер адаптации бронхов к действию экзогенных факторов и негативно влияют на течение РБ, способствуя его трансформации в бронхиальную астму. В другом исследовании при обследовании 346 доношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС были выявлены признаки нарушений со стороны внутренних органов, в том числе дыхательной системы. У новорожденных с заболеваниями органов дыхания и перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС было установлено, что комбинация данных заболеваний сопровождается усилением и пролонгацией гипоксии.

В связи с более тяжелым течением бронхолегочной патологии у детей с ПП ЦНС для повышения эффективности терапии и снижения летальности от данной патологии, В.А. Феклиным и соавт. (2006) рекомендовано применение у данных пациентов современных медицинских технологий (нейросонография, использование современных аппаратов искусственная вентиляция легких, мониторинг состояния жизненно важных функциональных систем, обоснованная медикаментозная терапия).

В целом следует отметить, что исследований по данной проблеме в доступной литературе явно недостаточно. Более того, по мнению Новоселова М.В. (1999), в процессе диагностики обструктивного бронхита у детей раннего возраста с ПП ЦНС возникают существенные трудности, так как течение острого воспалительного процесса при данной патологии изучено недостаточно и то лишь при пневмониях и гнойно-воспалительных заболеваниях.

Также и в работе Арутюнян К.А. (2004) было показано, что четкие прогностические критерии развития и исходов обструктивного бронхита у детей с ПП ЦНС пока окончательно не разработаны, что представляет собой одну из актуальных проблем современной детской пульмонологии.

Данный факт, а также сложность патогенеза и тяжесть патологического процесса при острых бронхитах у детей ПП ЦНС обуславливают необходимость его более глубокого изучения. При этом, для понимания исследуемых процессов необходимо получение информативной картины об особенностях функционирования иммунной системы у детей с патологией нервной системы.

2. Особенности функционирования иммунной системы у детей с неврологической патологией.

Учитывая современные представления о тесной связи иммунной и нервной систем, существует предположение, что патология последней негативным образом отражается на функционировании иммунитета. Данные процессы возможны уже на стадии онтогенеза в антенатальном периоде, так как развитие нервной и иммунной систем контролируется одним и тем же белком.

В исследовании Ю.Г. Резниченко с соавт. (2008) установлено, что у детей с ПП ЦНС имеют место определенные сдвиги в иммунных показателях – уменьшено количество CD3+, CD4+, соотношение CD4+/CD8+, уровень IgA, IgG. Авторы заключили, что на основании выявленных в ходе исследования изменений, учитывая, что CD3+ является маркером Т-лимфоцитов, CD4+ - Т-хелперов, можно говорить об уменьшении количества этих фракций лимфоцитов. Уменьшение соотношения CD4+/CD8+, которое отражает соотношение между хелперами и супрессорами, свидетельствовало о превалировании Т-супрессоров. Снижение концентрации Т-лимфоцитов, нарушение соотношения между разными их субпопуляциями, уменьшение уровня иммуноглобулинов объясняют наличие у этих детей частых инфекционных заболеваний и нарушений микробиоценоза.

У детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы Громада Н.Е. и Ковтун О.П. (2007) выявили нарушения клеточного метаболизма и иммунологических параметров, что приводило к более тяжелому течению инфекционной патологии.

У детей первого года жизни при наличии перинатального поражения ЦНС в результате повышенной активности ферментов гликолиза зарегистрировано угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, которая остается неизменной на протяжении года даже на фоне стабилизации других клинических показателей.

По данным Б.И. Кривущева (2003), дети, которые перенесли ПП ЦНС и часто болеют респираторной патологией имеют иммунный дисбаланс, который связан с неврологическими нарушениями и корректируется после восстановления нарушенных функций.

У детей и подростков с пограничными нервно-психическими расстройствами на фоне церебральной резидуально-органической недостаточности выявлена важная роль отклонений иммунологических показателей в механизме развития психофармакологической резистентности и определены возможности ее преодоления путем использования иммунокорректоров.

У доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС выявлено увеличение содержания средних молекул в

сыворотке крови, угнетение гуморального и клеточного звена иммунитета. Уровень средних молекул был выше у детей с патологией бронхолегочной системы на фоне ПП ЦНС, чем у детей без него. Изменения со стороны иммунной системы заключались в уменьшении количества лимфоцитов-хелперов и лимфоцитов, нагруженных комплементом, снижении концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса G. Доказано, что нарушение противоинфекционной защиты в новорожденных с ПП ЦНС является основой для развития вторичной пневмонии.

Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют, что наличие расстройств со стороны нервной системы у детей сопряжено с дисфункциями в иммунной системе, которые имеют клинические и лабораторные проявления. Для понимания механизмов данных процессов следует обращать внимание на особенности межклеточного взаимодействия нервной и иммунной систем, современные представления о которых освещены далее.

3. Современные представления о роли нейромедиаторов и нейрогенного воспаления в формировании и течении заболеваний органов дыхания.

Сложный патогенез воспалительной реакции выходит за рамки только иммунных механизмов и вовлекает нейрональные взаимодействия. Это связано со способностью стимулированных при воспалении клеток иммунной системы вырабатывать нейропептиды, аналогичные продуцируемым в ЦНС.

В связи с этим, оптимальная защита макроорганизма является результатом взаимодействия двух систем гомеостаза – нейроэндокринной и иммунной. Это объясняется тем, что: 1) нейроэндокринные гормоны и нейропептиды продуцируются иммунными клетками; 2) на клетках иммунной и нейроэндокринной систем обнаружены общие рецепторы; 3) нейромедиаторы действуют на иммунные функции; 4) цитокины действуют на нейроэндокринную систему.

В дыхательных путях человека идентифицированы многие нейропептиды, которые могут влиять на тонус бронхов, диаметр кровеносных сосудов и их проницаемость. Среди транмиттеров в системе нервного контроля за тонусом бронхиального дерева важное место занимают субстанция Р и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).

Субстанция Р – это пептид, состоящий из 11 аминокислот, регулирующий иммунный баланс на мукозальных поверхностях и в других очагах хронического воспаления. Субстанция Р является нейротрансмиттером нехолинергических возбуждающих нервов и рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать

такие патофизиологические реакции, как отек, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм, снижение сосудистого тонуса, повышение проницаемости посткапиллярных венул, проникновение иммунных клеток и секрецию желез.

Чувствительные нервные окончания, несущие субстанцию Р, могут активироваться под влиянием медиаторов воспаления (брадикинина, гистамина, лейкотриенов), включая механизм аксон-рефлекса и создавая таким образом порочный круг, усиливая и распространяя первоначальное воспаление.

Являясь нейротрансммитером, субстанция Р участвует во многих иммунных реакциях. Она продуцируется макрофагами, Т-клетками, дендритными клетками и эозинофилами. Выработку субстанции Р макрофагами индуцируют липополисахариды бактерий.

Субстанция Р действует как провоспалительный медиатор. Она усиливает хемотаксис моноцитов/макрофагов, контролирует Т1-ответ, усиливая выработку ИФН- $\gamma$ . Будучи способной индуцировать и Т1, и Т2 типы она стимулирует провоспалительную активность и секрецию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , продукцию супероксидного аниона.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) является важным регулятором бронхиального тонуса, наиболее мощным эндогенным бронходилататором из ныне известных. Вероятно, что дисфункция в системе ВИП может возникать вторично в процессе воспаления дыхательных путей. ВИП, как и бета-2-агонисты, повышает уровень цАМФ в дыхательном эпителии. Появление данного нейропептида в системе регуляции является наглядным примером функционального единства нейроэндокринной регуляции при бронхиальной астме.

В настоящий момент установлено, что когда воспаление становится хроническим, снижается эффективность симпатической передачи из-за истощения запасов нейротрансммиттеров, повреждения постсинаптических рецепторов и, возможно, из-за дегенерации симпатических волокон. Сенсорные нейропептиды снижают симпатическую вазоконстрикцию, тем самым усиливая вазодилатацию и плазменную экстравазацию, что усиливает приток воспалительных клеток. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличивается уровень субстанции Р).

При инфекционном заболевании микробы инициируют воспалительный процесс с привлечением цитокинов и субстанции Р. Уровень субстанции Р и (или) ее рецептора повышается в очагах воспаления, за счет того, что рецепторы к субстанции Р экспрессируются макрофагами.

Субстанция Р может вовлекаться в процесс аккумуляции лейкоцитов при эндотоксин-индуцированном повреждении легких. Кроме того известно, что

подавление синтеза субстанции Р приводит к защите тканей органов дыхания от повреждения иммунными комплексами и ФНО- $\alpha$ .

При поражении органов дыхания Грам «-» бактериями, их липополисахариды повышают обусловленную субстанцией Р сосудистую проницаемость в респираторном тракте и аккумуляцию нейтрофилов в легких, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и адгезию лейкоцитов к эпителию бронхов. Субстанция Р может индуцировать лейкоцитарную адгезию и выделение реактивных форм кислорода из лейкоцитов.

Доказано, что при полимикробном воспалительном процессе ограничение активности субстанции Р приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов. При этом, не только бактерии, но и респираторные вирусы через стимуляцию выработки субстанции Р усиливают гиперемию дыхательных путей и увеличивают обструкцию.

Субстанция Р – нейроиммунomodулятор, обеспечивающий двухстороннюю связь как нейрональных механизмов поддержки воспаления, так и влияние воспаления на нарушение нейронных функций. Повышение ее активности коррелирует с усилением воспалительного повреждения легких вследствие увеличения микроваскулярной проницаемости, отека, накопления нейтрофилов в очаге воспаления.

Любое нарушение в работе нервной системы ребенка способно ухудшать его способность противостоять внешним воздействиям и эффективно локализовать воспалительный процесс. Субстанция Р, вырабатываемая нейронами, взаимодействует с клетками иммунной системы, при этом нейроны находятся в непосредственной близости или контактируют с макрофагами в пределах лимфоидных органов.

Субстанция Р, наряду с брадикинином, является важным прокашлевым медиатором.

Субстанция Р действует как периферически, так и центрально, индуцируя дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина, что приводит к вазодилатации и экстравазации плазмы, усиливая воспалительный отек. Кроме того, субстанция Р является активатором тучных клеток и нейтрофильной экстравазации.

Уровень экспрессии рецептора к субстанции Р может увеличиваться под действием цитокинов как Th1-, так и Th2-направленности. Это поддерживает идею о том, что данный рецептор может индуцировать любой тип иммунного ответа, который в данный момент является оптимальным.

В последние годы, в патогенезе многих заболеваний большое внимание уделяется сигнальным молекулам межклеточного взаимодействия, среди которых в автономной иннервации органов дыхания важное место занимает

оксид азота (NO).

Известно, что NO обладает провоспалительным эффектом и воздействует на иммунную систему. Молекула NO является простым радикалом и, благодаря малым размерам и отсутствию заряда, NO легко проходит сквозь клеточные мембраны. Время полужизни NO составляет всего несколько секунд. NO образуется в эндотелии, эпителии, нейронах, миоцитах, лимфоцитах, макрофагах, полиморфно-нуклеарных лейкоцитах и является одним из самых важных медиаторов дыхательной, нервной, иммунной и пищеварительной систем. Либерация NO из плазматической мембраны и активация происходит под воздействием ацетилхолина, гистамина. NO, регулируя высвобождение возбуждающих аминокислот и других нейротрансмиттеров, выступает как один из механизмов связи между цитокинами и нейротрансмиттерами, то есть между иммунной и нервной системами. Установлено разрушающее действие оксида азота на клеточную ДНК.

Оксид азота является физиологическим регулятором тонуса и просвета дыхательных путей, относится к числу таких вторичных мессенджеров как цАМФ, цГМФ и в малых концентрациях способен препятствовать бронхоспазму. Хотя некоторыми исследованиями эти положения не подтверждаются. Повышение уровня NO приводит к замедлению процессов экзоцитоза мастоцитов.

Образование NO происходит из аминокислоты L-аргинина под действием ферментов синтетаз – конститутивных (постоянных), зависящих от ионов кальция, и индуцибельной (ситуативной (и-NOс)), которая активируется под действием бактериальных липополисахаридов, эндотоксинов, интерлейкина-1,  $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухоли, интерлейкина-2, что приводит к увеличению содержания цитотоксичного монооксида азота. Конститутивная NO-синтаза подавляет воспалительный ответ, а индуцибельная, напротив, усиливает.

Важную роль в защитных процессах и экспрессии и-NOс в инфицированных макрофагах играют CD4. Причем, процесс воспаления в таких случаях возникает раньше, чем первый эпизод спазма гладкой мускулатуры. Таким образом, NO рассматривается как неинвазивный маркер воспаления.

Повышение концентрации NO у детей наблюдается при состояниях, которые сопровождаются изменением активности цитокинов – острая инфекция, хронические заболевания бронхолегочной системы, персистирующая внутриклеточная инфекция. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе у детей коррелирует с нейтрофилезом.

При воспалении происходит избыточное накопление NO. Свое косвенное цитотоксическое влияние NO реализует через действие свободнорадикальных производных – пероксинитрита, нитрогендиоксида, гидроксильного радикала, которые инициируют перекисное окисление липидов. Метаболиты NO – нитраты и нитриты, играют важную роль в развитии воспаления. Венцом взаимодействия в системе патоген-иммуноцит-макрофаг является секреция эффекторной клеткой бактериостатических агентов, в частности, NO, перекись водорода, что вновь стимулирует последующее увеличение продукции оксида азота.

В физиологических условиях эндогенная антиоксидантная защита поддерживает баланс между супероксид-анионом и NO. Накопление токсичных свободных радикалов ведет к реакции переокисления липидов клеточных мембран, распространению и усилению воспаления дыхательных путей за счет увеличения сосудистой проницаемости, появлению воспалительного отека. При активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызывать токсическое повреждение дыхательных путей и усилить воспаление, активность которых коррелирует с концентрацией NO в бронхоальвеолярной жидкости. У детей в возрасте до 4 лет с рекуррентным течением бронхитов установлено повышение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Таким образом, некоторые разногласия в трактовке результатов, полученных разными исследователями относительно роли NO в развитии и поддержании воспаления, а также в работе мышечного аппарата слизистых, указывают на необходимость продолжения поиска в этой области. В особенности, это касается детей, так как исследования в педиатрии почти не проводились.

#### 4. Практические аспекты современной нейроимунологии

Современные стандартные подходы к терапии острых заболеваний респираторного тракта, в частности, бронхитов, у детей позволяют достичь успеха в подавляющем большинстве случаев. Однако, при наличии частых повторных (рекуррентных) эпизодов данных патологических состояний, особенно имеющих осложненное течение, возникает необходимость в расширении понимания механизмов их патогенеза и, впоследствии, в усовершенствовании лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

Процессы диагностического поиска и терапевтических решений еще более усложняются в случаях комбинации рекуррентных заболеваний бронхов с патологией других органов или систем. В такой ситуации проблема



приобретает междисциплинарный характер и требует одновременного участия нескольких специалистов. В полной мере это относится к проблеме частой заболеваемости острыми бронхитами детей, имеющих в анамнезе перинатальное поражение ЦНС.

В данном случае, основная нагрузка в осуществлении комплекса диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий ложится на педиатра или врача семейной медицины, которые должны иметь четкие прогностические и терапевтические ориентиры для своевременного оказания эффективной помощи. Именно разработке необходимых ориентиров и подходов была посвящена наша работа. При этом исследовались дети без клинически значимых проявлений неврологических нарушений, то есть в той ситуации, когда о наличии имевшегося нейрогенного дефекта врачу уже ничто не напоминало и его не настораживало.

Было обследовано 90 детей в возрасте от 1 до 5 лет и сформированы три группы наблюдения (по 30 детей в каждой):

- 1). дети, болеющие рекуррентной формой острых бронхитов и имеющие перинатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе;
- 2). дети, болеющие рекуррентной формой острых бронхитов и не имеющие в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы;
- 3). дети, эпизодически болеющие острыми бронхитами и имеющие перинатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе.

Как оказалось, при наличии у ребенка перинатального поражения ЦНС в анамнезе складываются особые условия функционирования большинства систем организма, которые испытывают либо избыток, либо дефицит нервных импульсов, обеспечивающих адаптивные физиологические реакции. Причем образовавшиеся сдвиги могут носить как ситуативный (реактивный) характер в виде легких функциональных форм неврологических расстройств, так и основываться на морфологических изменениях нервной ткани. Исходя из этого, например, у детей, имевших легкое течение гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в неонатальном периоде, впоследствии не возникало никаких осложнений. Однако отсутствие резидуальной неврологической симптоматики у детей с нетяжелым течением ПП ЦНС в анамнезе не гарантирует отсутствия дисрегуляторных сдвигов на уровнях автономной иннервации. Данный факт подтверждался нами в виде регистрации большого количества вегетативных вазомоторных реакций у детей с РБ и ПП ЦНС как в остром периоде заболевания, так и в периоде соматического благополучия. С этим же можно связать более выраженную вялость и невысокие показатели повышения

температуры тела в острый период бронхита, что является особенностью течения лихорадки у данных детей.

В структуре основных прогностических критериев оценки развития клинической ситуации, связанной с наличием у ребенка ПП ЦНС, А.П. Волосовец с соавт. (2008) рекомендуют рассматривать три основные группы признаков: оценку по шкале Апгар в первые 20 мин жизни; неврологические нарушения в период новорожденности; данные современных методов визуализации головного мозга в острый период заболевания. Из клинических проявлений наиболее неблагоприятными в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий Мощич П.С., Суліма О.Г. (2004), Шабалов Н.П. (2006) выделяют появление судорог в первые 8 часов жизни, рецидивирующие судороги, стойкую мышечную гипотонию и переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости и гипертонии мышц-разгибателей.

В нашем исследовании у детей с РБ и ПП ЦНС из всего вышеперечисленного, прежде всего, обращало внимание наличие мышечной гипотонии, но только в периоды развития острого воспалительного процесса в респираторном тракте. В период же соматического благополучия неврологический статус исследуемых детей клинически значимых отклонений не имел. Таким образом, исходно неврологически благополучные дети с развитием острого бронхита проявляли элементы патологической симптоматики, часто незначительные.

Учитывая, что у детей 1-й группы течение данного заболевания носило рекуррентный характер, то периоды слабовыраженных клинических проявлений были более частыми, но в отсутствии наблюдения невролога практически не регистрируемыми, что создавало условия для прогрессирования субклинических неврологических отклонений. Они, в свою очередь, поддерживали секреторно-эвакуаторные нарушения бронхиального дерева с развитием не просто часто возникающих бронхитов, но и их длительного, нередко осложненного течения. Большая частота и продолжительность воспалительного процесса в бронхах способствовала дополнительному негативному воздействию на нервную систему, что формировало определенную взаимообусловленность. Непосредственная этапность развития процесса может быть представлена в виде пирамиды, в основании которой лежит отсутствие лечебного нейротропного воздействия в интеркуррентный период у детей с ПП ЦНС и минимальными клиническими проявлениями неврологического дефицита. На вершине пирамиды располагается собственно сформировавшаяся рекуррентная форма острого бронхита, каждый новый эпизод которого обуславливает углубление имеющихся нейрогенных

дисфункций. Важно отметить, что данный механизм был сформулирован при тщательном анализе только данных анамнеза и клинического обследования.

Путем математического расчета прогностических показателей степени риска формирования рекуррентного характера бронхита на данном этапе работы были выделены наиболее информативные и диагностически значимые клиничко-анамнестические критерии (таб. 1).

Характер клинических особенностей течения острых бронхитов у детей с РБ и ПП ЦНС в анамнезе позволил предположить их связь с наличием дискоординации нейроиммунных взаимодействий. В то же время, несмотря на наличие подобного рода ПП ЦНС в анамнезе у детей 3-й группы, у них таких особенностей выявлено не было, хотя гипотетически никакой разницы в неврологическом статусе между группами № 1 и № 3 не было. Следовательно, среди данного контингента детей имели место определенные различия реагирования нервной и иммунной систем, зависящие от неких дополнительных эндогенных и / или экзогенных факторов.

Таблица 1

Прогностические критерии риска формирования рекуррентного течения острых бронхитов у детей с ПП ЦНС

Название признака	
Клиничко-анамнестические критерии	
1.	Более одного эпизода бронхиальной обструкции длительностью больше 5 дней во время острого бронхита в анамнезе
2.	Наличие рекуррентных заболеваний носоротоглотки (риносинусит, аденоидит, тонзиллит)
3.	Более одного эпизода одышки длительностью больше 2 дней во время острого бронхита в анамнезе
4.	Курение матери во время и / или после беременности
5.	Клинические проявления автономной нервной дисрегуляции (ночная потливость, мраморность кожи, вялость, гипотония сосудов глазного дна)
6.	Лихорадка менее 37,5 °С в острый период бронхита на фоне выраженной вялости
7.	Более 2 эпизодов ОРЗ в возрасте до 1 года
8.	Более 7 эпизодов ОРЗ в год в возрасте старше 1 года
9.	Малопродуктивный кашель при остром бронхите более 3 суток
Иммунологические критерии	
10.	Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 3,8 пг/мл
11.	Концентрация sIgA в слюне в интеркуррентном периоде ниже 1,4 г/л
12.	Показатель индекса завершенности фагоцитоза в интеркуррентном периоде менее 88
13.	Концентрация ИФН-γ в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 3,0 пг/мл

14.	Показатель спонтанного НСТ-теста в интеркуррентном периоде более 30
15.	Концентрация IgM в сыворотке крови в интеркуррентном периоде выше 2,3 г/л
Нейрохимические критерии	
16.	Концентрация субстанции Р в сыворотке крови в остром периоде бронхита более 0,8 нг/мл
17.	Концентрация ВИП в сыворотке крови в интеркуррентном периоде менее 0,3 нг/мл
18.	Концентрация ВИП в сыворотке крови в остром периоде бронхита менее 0,35 нг/мл
19.	Концентрация КСМ NO в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 19,3 нг/мл

Для выяснения этих закономерностей и уточнения их роли в исследуемых клинических случаях была проведена оценка состояния иммунных и нейрогенных процессов как базовых – в периоде соматического благополучия, так и реактивных – в острый период заболевания. Такой подход был обоснован, прежде всего, выявленной у детей с РБ и ПП ЦНС динамикой неврологического статуса в зависимости от остроты воспалительного процесса в респираторном тракте.

Выявленные особенности нейрогенного и иммунного обеспечения механизмов воспаления продемонстрировали, что при внешней схожести неврологического статуса детей 1-й и 3-й групп наблюдения, их адаптивные защитные реакции были различны, как в остром периоде, так и в интеркуррентном. Путем математического расчета прогностических показателей степени риска формирования рекуррентного характера бронхита на данном этапе работы были выделены наиболее информативные и диагностически значимые нейроиммунные критерии (см. таб. 1). Вполне естественно, что выявленные тенденции имели свое обоснование в нейроиммунных закономерностях развития воспалительного процесса.

В интеркуррентном периоде у детей с РБ и ПП ЦНС был установлен провоспалительный вектор иммунных процессов (увеличение сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ), который мог быть обусловлен не только частыми эпизодами повторных бронхитов, но и наличием сопутствующей патологии со стороны носоглотки, имеющей рекуррентное течение. Эта особенность сопровождалась и более высокими показателями патологической микробной колонизации. Именно, наличие данного сочетания – сохраняющаяся минимальная системная воспалительная активность и очаги хронической инфекции – явилось той характерной чертой, которая отличала детей с ПП ЦНС в 1-й и 3-й группах. Следовательно, именно в более высоком

провоспалительном потенциале детей с РБ и ПП ЦНС в периоде соматического благополучия находился тот компонент, который обуславливал формирование клинических проявлений острых бронхитов. Следует отметить, что В.В. Белопасовым и Г.Р. Нураденовой (1999) у детей с гипоксически-ишемическим ПП ЦНС также была выявлена увеличенная концентрация ФНО и других провоспалительных цитокинов.

Учитывая тесную связь иммунной и нервной систем, можно было предположить, что постоянная патологическая провоспалительная импульсация способна приводить вначале к активации нейрогенных адаптивных механизмов, а затем к их истощению с появлением их дисбаланса. Данное положение было подтверждено при изучении уровней КСМ NO, субстанции Р и ВИП в сыворотке крови детей групп наблюдения.

Зарегистрированное увеличение сывороточного содержания КСМ NO в интеркуррентном периоде у детей с РБ и ПП ЦНС явилось отражением нейроиммунной взаимосвязи в отношении повреждающего действия длительного воспалительного процесса, поэтому данная тенденция носила однозначно негативный характер. Это связано с тем, что КСМ NO являются основными факторами реализации нитрозирующего стресса, в результате которого происходит десенситизация рецепторов, угнетение активности митохондриальных ферментов, митохондриальная дисфункция и фрагментация нуклеиновых кислот. Так, NO, обратимо связываясь с Fe<sup>3+</sup> активного центра каталазы, значительно ингибирует ее, усиливая повреждающее действие пероксида, что мы регистрировали в виде повышения спонтанного НСТ-теста.

Кроме того, КСМ NO являются специфическими агентами, необратимо угнетающими митохондриальное дыхание, что приводит к снижению заряда митохондрий и может инициировать и усиливать некротический процесс, а, следовательно, приводить к более тяжелому течению заболевания. Нитрозирование белков, осуществляемое КСМ NO, также могло иметь серьезные функциональные последствия у детей с РБ и ПП ЦНС, нарушая некоторые пути передачи сигнала в клетке и необратимо повреждая способность цитохрома С поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи.

Принципиально важно, что вышеперечисленное повреждающее действие КСМ NO сопровождалось низкими показателями ВИП. Такой исходный нейроиммунный статус детей 1-й группы напрямую обуславливал последующее клиническое развитие острых бронхитов – тяжесть течения, его длительность, торпидность к проводимой терапии. Снижение уровня ВИП у детей с РБ и ПП ЦНС в интеркуррентном периоде могло приводить к угнетению коры надпочечников, как прямому, так и через рецепторы к АКТГ,

что способствовало потере важного адаптационного и противовоспалительного элемента гомеостаза, а также могло обуславливать увеличение синтеза провоспалительных агентов – ФНО и оксида азота. Учитывая то, что физиологически ВИП усиливает синтез глюкокортикостероидов (ГКС), то его дефицит приводил как к подавлению симпатической регуляции, поддерживаемой ГКС, так и к снижению интенсивности противовоспалительных эффектов ГКС. Это способствовало автономной дисрегуляции секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева, гладкомышечного тонуса и адаптивных характеристик гомеостаза у пациентов 1-й группы. И именно с таким исходным нейроиммунным статусом данные дети встречали каждый очередной эпизод острого бронхита, что приводило к его тяжелому течению, с трансформацией в рекуррентный бронхит.

В остром периоде бронхита к имеющимся исходным нейрогенным дисфункциям у детей с ПП ЦНС в анамнезе присоединялось влияние реактивных провоспалительных процессов, более интенсивных у детей 1-й группы, которые сопровождались увеличением сывороточной концентрации ФНО, ИФН- $\gamma$ , КСМ NO и, что главное – субстанции Р. Не исключено, что избыточный синтез субстанции Р был напрямую связан со снижением активности коры надпочечников из-за дефицита ВИП, возможность чего была доказана исследованием R. Coveñas et al. (1994).

Одной из необычных характерных черт острого воспалительного процесса у пациентов с РБ и ПП ЦНС в анамнезе была слабая выраженность лихорадки при выраженной активности иммунных воспалительных процессов в респираторном тракте, более тяжелом течении заболевания и высоком сывороточном уровне ИФН- $\gamma$ . Данная клиническая диссоциация подчеркивает сложность генеза изучаемого сочетанного патологического процесса, основанного на дискоординации нейрогенного сопровождения необходимых реактивных адаптационных механизмов. Это требует, при ведении данных пациентов, переоценки некоторых клинических и лабораторных параметров острого бронхита и обосновывает необходимость анализа каждого конкретного признака (симптома) только в комплексе с другими.

Таким образом, при комплексной оценке патогенеза развития и течения РБ у детей 1-й группы была установлена характерная особенность адаптивных автономных механизмов – нормальное содержание субстанции Р в сыворотке крови в интеркуррентном периоде и резкое повышение в остром периоде бронхита, чего не наблюдалось у детей других групп. В такой ситуации, становилось понятным происхождение большинства серьезных клинических проявлений заболевания у детей с РБ и ПП ЦНС.

Прежде всего, необходимо учитывать способность субстанции Р повышать цитотоксичность ЕК, что могло приводить к значительным повреждениям тканей в воспалительном очаге, то есть тканевых структур бронхов. Повышенный уровень субстанции Р напрямую определял тяжесть клинической симптоматики и ее длительность, патофизиологически обеспечивая длительный спазм гладких мышц с развитием одышки, отека и гиперсекреции слизи, обтурирующих дыхательные пути. В качестве фактора, поддерживающих данные механизмы выступало наличие у большинства детей 1-й группы очагов хронической инфекции или патологической микробной колонизации слизистых оболочек носоротоглотки.

В такой ситуации микроорганизмы реализовывали свою способность инициировать воспалительный процесс с привлечением цитокинов и субстанции Р, что и было выявлено в нашем исследовании. Повышенный сывороточный уровень субстанции Р у детей 1-й группы указывал на наличие активного нейrogenного воспаления. Способствовало данному механизму и то, что активированные при воспалении макрофаги усиленно экспрессируют рецепторы к субстанции Р, еще более углубляя воспалительный процесс.

По-видимому, участием субстанции Р объясняется и более длительный период малопродуктивного кашля у детей с РБ и ПП ЦНС, так как данный нейропептид наряду с брадикинином, является важным прокашлевым медиатором, трансформируя этот защитный механизм в патологический. При этом важно, что субстанция Р не усиливает кашель у здоровых детей, а оказывает свое негативное действие только при наличии рекуррентной бронхолегочной патологии, что имело место у пациентов 1-й группы.

В сложившихся условиях, в острый период заболевания основным патогенетически обоснованным воздействием на повышенный уровень провоспалительных иммунных и нейrogenных сигналов являлось использование ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС). Данный подход учитывал то, что кортикостероиды повреждают как непосредственно субстанцию Р, так и обусловленные ею эффекты, снижают ее синтез и купируют кашель, обусловленный данным пептидом. Более того, важно, что терапевтическое подавление синтеза субстанции Р обеспечивает защиту тканей органов дыхания от повреждения иммунными комплексами и ФНО- $\alpha$ .

Еще одним важным обоснованием применения ИГКС в острый период рекуррентных форм бронхитов было то, что параллельно с терапевтическим эффектом ГКС и снижением синтеза субстанции Р физиологически усиливалась роль и активность ВИП, что было позитивным фактором для детей 1-й группы, имеющих дефицит данного нейропептида.

Следующим принципиальным моментом в выборе данного терапевтического подхода именно у пациентов с РБ и ПП ЦНС в анамнезе являлось также и то, что при подавлении синтеза и активности субстанции Р уменьшался объем поражения нервной ткани, что способствовало улучшению исходов имеющихся неврологических нарушений. Используя в качестве муколитического средства амброксол на протяжении не менее 14 дней мы, кроме известного муколитического и противовоспалительного эффектов данного лекарственного средства, использовали его способность снижать сывороточный уровень субстанции Р.

Регулируя таким способом нейроиммунные процессы в остром периоде бронхита, важным принципом решения реабилитационно-профилактических задач в периоде соматического благополучия было сочетание иммуностимулирующего и нейропротекторного воздействия, которое решало бы следующие стратегические задачи – восстановление адекватного уровня местных и системных защитных механизмов, а также координирование процессов активации и подавления синтеза и функции нейротрансмиттеров (ВИП и КСМ NO, соответственно).

Данные задачи решались использованием разработанной нами реабилитационно-профилактической программы, которая включала все вышеперечисленные необходимые элементы. Роль иммуностимулирующих агентов выполняли дезоксирибонуклеат натрия и пре-пробиотический комплекс, а нейротропный компонент заключался в применении комбинации тиотриазолина и парацетама в виде препарата тиоцетам.

Ранее установленные и известные эффекты данных лекарственных средств, позволили добиться позитивной динамики в виде комплексного восстановления нейроиммунных процессов. Полученные результаты подтверждались данными клинических и лабораторных изменений, демонстрирующих улучшение параметров местного и системного иммунитета, ограничение избыточного провоспалительного вектора иммунных реакций, санацию слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта, восстановление адекватной регуляции нейрогенных процессов, в том числе тех, которые непосредственно участвуют в развитии воспаления. Предложенное направление позволило по-новому рассмотреть решение проблемы частой заболеваемости детей с сочетанной соматической и неврологической патологией.

Таким образом, проведенное нами исследование особенностей лечения и профилактики рекуррентных форм острых бронхитов у детей с перинатальными нарушениями центральной нервной системы было основано на известных принципах функционального единства нервной и иммунной



систем. Принципиальным моментом являлась оценка нейроиммунных процессов именно в сравнительной динамике в зависимости от остроты бронхита. Такой подход дал возможность более полно понимать причины возникновения рекуррентного течения острых бронхитов у детей с ПП ЦНС в анамнезе, к которым относится целый комплекс факторов. В интеркуррентном периоде они представлены в виде сохранения провоспалительного вектора иммунной системы вследствие наличия хронических очагов инфекции и патологической микробной колонизации носоглотки с дисбалансом автономных нейрогенных механизмов. Данный дисбаланс стал следствием истощения нейромедиаторных структур вследствие продолжительной патологической импульсации из очагов воспаления при исходно скомпрометированной нервной системе. В остром периоде бронхита к вышеперечисленным элементам присоединяется острофазовая активация иммунных реакций и избыточное усиление нейрогенного воспалительного процесса, что приводит к еще более глубоким нарушениям нейроиммунной регуляции.

В заключение следует отметить, что для понимания генеза такой сложной и мультифакторной патологии, как рекуррентный бронхит у детей, следует учитывать многие возможные сопутствующие влияния на основной патологический процесс. Одну из главных ролей в данном случае, безусловно, играет тесная физиологическая связь нервной и иммунной систем. Знание закономерностей их взаимодействия в норме и при патологии поможет практическому врачу рационально выбрать наиболее эффективный метод лечебно-профилактического воздействия.

## **КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ**

**Омельченко Л.І.**

**ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины"**

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням суглобів, тривалістю більше 6 тижнів, що розвивається у дітей у віці не старше 16 років.

Захворюваність на ЮРА становить від 2 до 16 осіб на 100 000 дитячого населення у віці до 16 років. Поширеність ЮРА в різних країнах - від 0,05 до 0,6 ‰. Поширеність ЮРА у дітей до 18 років на території Російської Федерації - 62,3 на 100 000 населення, первинна захворюваність - 16,2 на 100 000 населення). Поширеність ЮРА в Україні становить 0,4-0,5 на 1000 дитячого населення, захворюваність - 0,07 на 1000 дитячого населення. Найчастіше ревматоїдним артритом хворіють дівчата. Смертність становить 0,5-1 %.

### **Етіологія**

Етіологія ЮРА дотепер вивчена недостатньо. В його розвитку приймають участь спадкові та середовищні фактори, серед яких найбільше значення мають інфекційні чинники, переохолодження, інсоляція, психоемоційні стреси, профілактичні щеплення (в особливості - проведені на тлі або зразу після ГРВІ).

Серед інфекційних чинників велика увага приділяється вірусам Ебштейна-Бар, краснухи, вітряної віспи, парвовірусу В19, вірусу грипу АН<sub>2</sub>Н<sub>2</sub>, а також мікоплазмам, хламідіям, кишковій мікрофлорі. Існують гіпотези, в яких провідна роль в етіології ЮРА відводиться так званим „артротропним” персистуючим вірусам (онкорнавіруси, ретровіруси та ін.), що вбудовуються в геном суглобових клітин і під дією певних тригерних факторів провокують імунне запалення внаслідок посилення аутоантитілоутворення.

Значення генетичних факторів в етіології ЮРА підтверджується статеву схильністю до захворювання у дівчат, підвищеною частотою виявлення ревматичних захворювань у родичів пробандів та монозиготних близнюків, а також частою асоціацією ЮРА з наявністю у хворих антигенів гістосумісності локусів HLA-B27, B35, DR4 та DR5, B1.

Найбільш вірогідно, що розвиток захворювання у кожного окремого індивідууму обумовлено дією не одного, а комплексу генетично запрограмованих факторів, які пов'язані з різними ланками виникнення та прогресування аутоімунних реакцій в організмі дитини.

### Патогенез

В основі розвитку хвороби лежить активація як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Чужорідний антиген поглинається і переробляється антигенпрезентуючими клітинами (дендритними, макрофагами та іншими), які, в свою чергу, презентують його (або інформацію про нього) Т-лімфоцитам, що стимулює синтез ними відповідних цитокінів. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який виробляється при активації Т-хелперів 1-го типу, взаємодіє зі специфічними ІЛ-2-рецепторами на різних клітинах імунної системи. Це викликає клональну експансію Т-лімфоцитів і стимулює проліферацію В-лімфоцитів, активацію синтезу імуноглобулінів плазматичними клітинами, підвищення активності природних кілерів та макрофагів.

Макрофаги, активовані  $CD4^+$  лімфоцити, а також інші лейкоцити, фібробласти, синовіоцити, ендотеліоцити синтезують і секретують речовини, які сприяють розвитку запального процесу: цитокіни; метаболіти арахідонової кислоти – простагландини, лейкотрієни, тромбоксани; оксид азоту; розчинні протеази, що в свою чергу приймають участь в розвитку реакцій класичного і альтернативного шляхів активації комплементу, активації процесів згортання крові, утворенні кінінів.

Прозапальні цитокіни (ІЛ- $1\alpha$ , ІЛ- $1\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, ІЛ-17, гранулоцитомакрофагальний колонієстимулюючий фактор) відіграють провідну роль у підтримці хронічного запалення, деструкції хряща та кістки при ЮРА. Зокрема, ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  стимулюють проліферацію синовіоцитів і остеокластів, посилюють синтез простагландинів, колагенази і стромелізіна клітинами синовіальної оболонки, хондроцитами і остеобластами, а також індукують синтез інших цитокінів клітинами синовіальної оболонки, таких як ІЛ-6 і ІЛ-8. Останній посилює хемотаксис і активує поліморфноядерні лейкоцити. Активовані лейкоцити виробляють велику кількість протеолітичних ферментів, що підсилює процес резорбції хряща і кістки. При ЮРА не тільки хрящ, а й кістка можуть руйнуватися на відстані від пануса у зв'язку з системним виробленням цитокінів імунокомпетентними клітинами і синовіоцитами.

Під впливом підвищеної продукції цитокінів (ІЛ-2, ІЛ- $1\alpha$ , ІЛ- $1\beta$ , ФНП) розвиваються основні системні прояви ЮРА – лихоманка, висипка, лімфаденопатія, схудення, анемія.

Безпосереднім наслідком секреції активованими клітинами розчинних медіаторів запалення є хемотаксис і ексудація в порожнину суглобу лімфоцитів. Синовіальна оболонка інфільтрується лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами. Серед лімфоцитів переважають Т-хелпери з ознаками активації.

Лімфоїдна інфільтрація зумовлює формування в синовіальній оболонці «зародкових» центрів (по аналогії з лімфоїдними фолікулами лімфатичних вузлів). В них відбуваються усі класичні стадії активації, проліферації, клональної селекції лімфоцитів і утворення В-лімфоцитів, які синтезують поліклональні аутоантитіла. Серед аутоантитіл найбільш добре охарактеризований ревматоїдний фактор (РФ), який являє собою комплекс аутоантитіл класів IgM, IgG, IgA, що спрямовані до Fc-фрагменту IgG.

Серед антиядерних антитіл (ANA) частіше (в 75 % випадків) зустрічаються антигістонові. Антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину (anti-MCV) – структурного білку синовіальної тканини є високоспецифічними для ревматоїдного ураження суглобів, але мало досліджені при ЮРА.

Поява аутоантитіл приводить до формування циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які осідають в уражених тканинах, сприяючи активації комплементу і повторному запуску каскаду запальних реакцій, хронізації запалення.

Факторами ризику, що підвищують ймовірність тяжких уражень суглобів поряд з тривалою персистенцією синовііту, є генетично детерміновані порушення регуляторної функції імунної системи, що призводять до активації клону автореактивних клітин, нездатних локалізувати запальну реакцію, а також з антигенними особливостями етіологічного фактору.

Розвиток уражень інших органів і систем пов'язаний із плейотропним ефектом прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, осіданням ЦІК на клітинах, розвитком запальних процесів в ендотелії судин.

### **Патоморфологія**

Патологічна анатомія ревматоїдного артрити характеризується значною різноманітністю й складається зі змін, які виникають у м'яких тканинах суглобів та сполучній тканині інших органів. Процеси дезорганізації сполучної тканини передусім визначаються в капсулі і в навколосуглобовій тканині суглобів і проявляються її інфільтрацією лімфоцитами та плазматичними клітинами з мукоїдним набряком, фібриноїдними змінами та наступним склерозом.

Артрит починається з синовііту, який може набувати прогресуючого і незворотного характеру. У результаті запалення відбувається проліферація синовіальної оболонки, вона перетворюється на безформну грануляційну тканину - паннус. Паннус поширюється («наповзає») на суглобовий хрящ і руйнує його.

Зміни в суглобах мають певну стадійність. У дітей частіше процес тривалий час залишається в межах першої стадії, коли суглоби значно

припухають, синовіальна оболонка набрякає, потовщується, стає повнокровоною, в порожнині суглобу з'являється мутнуватий випіт. В синовії можуть зустрічатися рисоподібні тіла, поверхня суглобових хрящів відносно збережена з невеликими тріщинами і поверхневими узурами. Мікроскопічно в стромі набряклих ворсин синовіальної оболонки відмічаються фібриноїдні зміни, в судинах мікроциркуляторного русла - васкуліти, проліферація сіновіоцитів.

У другій стадії підсилюється руйнування хряща, виникають внутрішньосуглобові спайки, звуження суглобової порожнини, відбувається дегенерація суглобових поверхонь кісток з розвитком дрібних кісткових дефектів (узур), продовжується утворення паннуса. У суглобових кінцях кісток наростає остеопороз, можливі переломи. Мікроскопічно поряд з картиною хронічного запалення з розвитком грануляційної тканини і склерозу, спостерігаються свіжі фібриноїдні зміни і васкуліти.

Третя стадія, що характеризується розвитком фіброзно-кісткового анкілозу уражених суглобів, у дітей, як правило, при проведенні адекватної терапії зустрічається рідко.

Характерним патоморфологічним проявом ревматоїдного артрити є ревматоїдні вузлики, що утворюються в навколосуглобовій сполучній тканині, внутрішніх органах. Гістологічно - це специфічні гранулеми, що складаються з трьох шарів: центральної зони некрозу колагену і фібриноїдних змін, середньої зони палісадорозташованих епітеліоїдних клітин (змінені макрофаги) і зовнішньої зони грануляційної тканини, інфільтрованої лімфоцитами, плазматичними клітинами і макрофагами. Їх розміри і кількість можуть бути різними - поряд з великими і щільними вузлами розміром з невеликий горіх і більше, зустрічаються вузлики, помітні лише під мікроскопом, вони також можуть утворювати конгломерати гранульом.

У внутрішніх органах при ЮРА мають місце дезорганізація сполучної тканини, васкуліти з виходом в інтерстиціальний склероз. У лімфатичних вузлах, селезінці відзначається інтенсивна проліферація плазмобластів і плазматичних клітин, у кістковому мозку - пригнічення проліферації червоного паростка. Відносно часто уражаються серозні оболонки (фібринозний перикардит, плеврит), рідше серце (ексудативно-продуктивний міокардит, кардіосклероз), легені, печінка. Ураження нирок у дітей відзначають в 35% випадків (мембранозний або мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, амілоїдоз).

Залучення судинного тракту ока (іридоцикліт) призводить до ураження передньої камери ока з розвитком катаракти та пошкодженням роговиці, що загрожує частковою або повною втратою зору.

## Класифікація

Код за МКХ-10 - M08. Юнацький артрит.

M08.0. Юнацький (ювенільний) ревматоїдний артрит (серопозитивний або серонегативний).

M08.1. Юнацький (ювенільний), анкілозуючий спондиліт.

M08.2. Юнацький (ювенільний) артрит з системним початком.

M08.3. Юнацький (ювенільний) поліартрит (серонегативний).

M08.4. Пауциартикулярний юнацький (ювенільний) артрит.

M08.8. Інші ювенільні артрити.

M08.9. Юнацький артрит неуточнений.

В практичній діяльності використовують в різних країнах світу такі класифікації захворювання (табл. 1): класифікацію ЮРА американської колегії ревматологів (ACR), класифікацію ювенільного хронічного артрити європейської ліги проти ревматизму (EULAR), класифікацію ювенільного ідіопатичного артрити міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR).

В Україні та Росії досі широко використовується класифікація А.В.Довгополової та співавт. (1981), яка дозволяє відокремити не тільки варіанти перебігу захворювання, але і відображає ступінь активності, рентгенологічну характеристику важкості артрити та ступінь функціональної недостатності.

Таблиця 1

Класифікації ювенільних артритів

Класифікація Американської колегії ревматологів (ACR)	Класифікація Європейської антиревматичної ліги (EULAR)	Класифікація Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR)
Ювенільний ревматоїдний системний артрит	Ювенільний хронічний артрит системний.	Ювенільний ідіопатичний артрит системний.
Ювенільний ревматоїдний артрит поліартикулярний (серопозитивний, серонегативний).	Ювенільний хронічний артрит поліартикулярний.	Ювенільний ідіопатичний артрит поліартикулярний (серонегативний).
Ювенільний ревматоїдний артрит олігоартикулярний.	Ювенільний ревматоїдний артрит (серопозитивний).	Ювенільний ідіопатичний артрит поліартикулярний (серопозитивний).
	Ювенільний хронічний артрит олігоартикулярний.	Ювенільний ідіопатичний артрит олігоартикулярний (персистуючий, прогресуючий).
	Ювенільний псоріатичний артрит.	Псоріатичний артрит.
	Ювенільний анкілозуючий спондиліт.	Ентезитний артрит.
		Інші артрити.

### **Клінічна картина**

Виділяють кілька варіантів перебігу ЮРА: олігоартикулярний, поліартикулярний, системний.

В клінічній картині більшості варіантів ЮРА домінує суглобовий синдром. Він проявляється болем або болючістю, набряклістю, зміною форми (дефігурацією) суглобів, обмеженням обсягу активних і пасивних рухів, з якими зв'язане порушення функції суглобів, підвищенням локальної температури. Для дітей, особливо при олигоартикулярному варіанті захворювання, виражена гіперемія шкіри над ділянкою суглобів не характерна.

Найбільш часто уражаються колінні, гомілковостопні, променевозап'ясткові, ліктьові суглоби, проксимальні міжфалангові суглоби II, III, IV пальців кисті; трохи рідше – п'ястково-фалангові, суглоби стоп, кульшові, суглоби шийного відділу хребта, скронево-нижнещелепні. У 1/3 хворих появи артриту передують артралгії різної інтенсивності, тривалості та поширеності. У більшості хворих із залученням у запальний процес одного суглоба артралгії відзначаються в тих суглобах, де згодом розвивається артрит. Виникнення болю обумовлене запальною інфільтрацією насичених нервами сполучних тканин суглобів.

При неадекватній терапії, і, особливо, при наявності у дитини важкого, резистентного до лікування поліартикулярного або системного варіантів ЮРА згодом можуть формуватися контрактури, підвивихи, анкілози, подовження або укорочення однієї з кінцівок. Ураження кульшових суглобів може призводити до появи «качиної ходи», посиленню лордозу в поперековому відділі хребта. При залученні в патологічний процес скронево-нижнещелепних суглобів формується мікрогнатія («пташина щелепа»), обмежується відкривання рота.

Ураження м'язів спостерігається у 70-75 % хворих з ЮРА. Характерними вже для початкової стадії захворювання є: міалгії, міозит з вогнищами некрозу і атрофії м'язів. Причиною атрофії є вплив протизапальних цитокінів, які викликають міоліз, та обмеження рухів кінцівок. Переважають м'язові гіпотрофії проксимальніше хворих суглобів, які особливо чітко виражені при генералізованому процесі із значним зниженням функції суглобів і м'язовими контрактурами.

Клінічний перебіг ЮРА характеризується інтоксикаційним синдромом, який проявляється слабкістю, загальним недомаганням, порушенням сну, зниженням апетиту і маси тіла. Гіпертермічний синдром відмічається у 2/3 пацієнтів з ЮРА. У більшості хворих дітей підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігається в гострому періоді захворювання і є нетривалим. Висока і тривала лихоманка типова для системного варіанту захворювання.

До екстраартикулярних проявів ЮРА відносяться ревматоїдні вузлики які зустрічаються у 5-12 % хворих дітей, переважно при серопозитивному полиартикулярном варіанті ЮРА. Ревматоїдні вузлики частіше розташовуються підшкірно - у місцях найбільшого тиску і травматизації: в ділянці ліктьових суглобів, на розгинальних поверхнях передпліч, на кистях рук в ділянці міжфалангових суглобів, в ділянці п'яткових сухожилів. Розміри вузликів біля 2-3 мм, вони часто безболісні, рухливі, еластичні, практично безсимптомні. Їх число може варіювати, збільшуватися або зменшуватися в процесі хвороби аж до повного зникнення.

Патогномонічним для ЮРА симптомокомплексом, який зустрічається у 8-10 % хворих, частіше у дівчат раннього віку при РФ-серонегативному АНА-позитивному варіанті моно- або поліартриту, вважається ураження очей з розвитком іридоцикліту, стрічкоподібної дистрофії роговиці, катаракти, які можуть виникати в будь-якому періоді захворювання, і навіть передувати розвиткові суглобового синдрому. Основними клінічними проявами специфічного ревматоїдного ураження очей є: ірит, іридоцикліт, рідше хоріоїдит або увеїт, що протікають, як правило, субклінічно - без вираженого болю, але супроводжуються в окремих випадках підвищеною світлочутливістю. Прогноз ураження очей при ЮРА серйозний - інвалідизація по стану зору серед дітей, які перенесли увеїт, складає до 50 %, а у 5 % хворих розвивається одно- або двобічна сліпота.

Ураження шкіри при ЮРА проявляється порушенням трофіки (сухість, витончення), підшкірними крововиливами і дрібноточковим некрозом внаслідок васкуліту. Характерними є долонні і підошвенні капілярити, інфаркти шкіри в ділянці нігтьових пластинок (дігитальний артеріїт), геморагічні прояви в ділянці гомілок, livedo reticularis. Вазомоторні розлади, що проявляються зниженням температури і ціанозом шкіри кистей і стоп, виявляються у 40-70 % випадків серед дітей з ЮРА. Часто розвиваються вазомоторні кризи за типом синдрому Рейно.

Ураження шлунково-кишкового тракту у більшості випадків є ятрогенним в результаті довготривалої терапії: гастрити, ерозії виразки шлунку, дванадцятипалої кишки, кровотечі, синдром мальабсорбції. Спленомегалія спостерігається у 20-30 % випадків.

Ураження нервової системи проявляється периферичною поліневропатією, характерними проявами при цьому є: парестезії, печія в кінцівках, знижена тактильна і больова чутливість, рухові розлади. Можливі вегетативні порушення: гіпер-, гіпотермія, підвищена пітливість, трофічні розлади. Нерідко розвиваються різні ендокринопатії, зокрема аутоімунний тиреоїдит.



### ***Олігоартикулярний варіант перебігу***

На частку олігоартикулярного (пауциартикулярного) варіанту ЮРА припадає близько 50 % випадків. За класифікацією ILAR олігоартрит може бути персистуючим і прогресуючим. Персистуючий олігоартрит діагностують, коли протягом всього періоду хвороби уражено до чотирьох суглобів, прогресуючий олігоартрит - при збільшенні кількості уражених суглобів після 6 міс. хвороби. Згідно з критеріями ACR, олігоартикулярний варіант поділяють на 3 підтипи.

**Підтип з раннім початком** (50 % випадків) розвивається у віці від 1 року до 5 років. Зустрічається переважно у дівчат (85 %). Для суглобового синдрому характерне ураження колінних, гомілковостопних, ліктьових, променезап'ясткових суглобів, часто асиметричне. У 25 % хворих перебіг суглобового синдрому агресивний з розвитком деструкції в суглобах.

Іридоцикліт виникає у 30-50 % хворих.

**Підтип з пізнім початком** (10-15 % випадків) найчастіше відносять до дебюту юнацького анкілозуючого спондиліту. Розвивається у віці 8-15 років. Хворіють переважно хлопчики (90 %). Суглобовий синдром асиметричний. Уражаються суглоби переважно нижніх кінцівок (п'яткові області, суглоби стоп, кульшові суглоби), а також ілеосакральні зчленування, поперековий відділ хребта. Розвиваються ентезопатії. Перебіг суглобового синдрому дуже агресивний, у хворих швидко розвиваються деструктивні зміни (особливо в кульшових суглобах) і інвалідизація. У 5-10 % розвивається гострий іридоцикліт.

**Підтип, що зустрічається серед всіх вікових груп**, характеризується початком у віці після 5-6 років. Частіше хворіють дівчатка. Суглобовий синдром протікає, як правило, доброякісно, з неважкими ентезопатіями, без деструктивних змін у суглобах.

Ускладненнями олігоартикулярного варіанту ЮРА є:

- асиметрія зростання кінцівок в довжину;
- розвиток увеїту (катаракта, глаукома, сліпоты);
- інвалідизація (за станом опорно-рухового апарату, очей).

### ***Поліартікулярний варіант перебігу***

На частку поліартікулярного варіанту ЮРА доводиться 30-40 % випадків. У всіх класифікаціях поліартікулярний варіант в залежності від наявності або відсутності ревматоїдного фактора поділяють на два підтипи: серопозитивний і серонегативний.

**Серопозитивний по ревматоїдному фактору** підтип становить близько 10 % випадків. Розвивається у віці 8-15 років. Частіше хворіють дівчатка

(80 %). Цей варіант розцінюють як ревматоїдний артрит дорослих з раннім початком. Перебіг захворювання підгострий.

Суглобовий синдром характеризується симетричним поліартритом з ураженням колінних, променевоzap'ясткових, гомілковостопних, а також дрібних суглобів кистей і стоп. Структурні зміни в суглобах розвиваються протягом перших 6 міс. хвороби з формуванням анкілозів в дрібних суглобах зап'ястя вже до кінця першого року хвороби. У 50 % пацієнтів розвивається деструктивний артрит.

**Серонегативний по ревматоїдному фактору** підтип становить менше 20-30 % випадків. Розвивається у віці 1-15 років. Частіше хворіють дівчатка (90 %). Перебіг захворювання підгострий або хронічний.

Суглобовий синдром характеризується симетричним ураженням великих і дрібних суглобів, включаючи скронево-нижньощелепне зчленування і шийний відділ хребта. Перебіг артрити у більшості відносно доброякісний, у 10 % пацієнтів розвиваються тяжкі деструктивні зміни в кульшових і скронево-нижньощелепних суглобах. Існує ризик розвитку увеїту. У ряді випадків захворювання супроводжується субфебрильною лихоманкою і лімфаденопатією.

Ускладнення поліартрикулярного варіанту:

- Згинальні контрактури в суглобах;
- Важка інвалідизація (особливо при ранньому початку);
- Затримка росту (при ранньому початку захворювання і високій активності ЮРА).

### ***Системний варіант перебігу***

На частку системного варіанту перебігу припадає 10-20 % випадків. Розвивається в будь-якому віці. Хлопчики і дівчатка хворіють з однаковою частотою. Діагноз системного варіанту ЮРА встановлюється при наявності артрити, що супроводжується лихоманкою протягом мінімум 2 тижнів в поєднанні з такими двома і більше симптомами як: висипання на шкірі; серозит; генералізована лімфаденопатія; гепатомегалія та/або спленомегалія.

Системний варіант ЮРА може протікати з оліго-, поліартритом (синдром Стіла) або з відстроченим суглобовим синдромом (алерго-септичний варіант, субсепсіс Віслера-Фанконі). Перебіг захворювання гострий чи підгострий.

При системному варіанті з поліартритом з початку хвороби формується поліартрикулярний або генералізований суглобовий синдром з ураженням шийного відділу хребта, великих суглобів (колінних, кульшових, гомілковостопних) з переважанням проліферативно-ексудативних змін, швидким прогресуванням суглобового синдрому і розвитком стійких

деформацій, контрактур, аміотрофії, гіпотрофії. У частини хворих розвивається коксит з наступним асептичним некрозом голівок стегнових кісток.

При відстроченому суглобовому синдромі, який з'являється через кілька місяців, а іноді і років після дебюту системних проявів, дитину турбують артралгії та міалгії, що підсилюються на висоті лихоманки. Лихоманка у хворих на системний варіант ЮРА фебрильна або гектична, з підйомами температури переважно в ранкові години, часто супроводжується ознобом. При зниженні температури виникають проливні поти.

Для ревматоїдної екзантеми найбільш характерні п'ятнисті, п'ятнисто-папульзні елементи (рідко - уртикарні або геморагічні) 2-5 мм у діаметрі на розгинальних поверхнях кінцівок, навколо суглобів, на грудях, сідницях. Відзначається позитивний симптом Кебнера – поява нових висипань у місцях тертя або розчісування, посилення інтенсивності або рецидивування висипки після гарячої ванни або емоційних перевантажень. Екзантема швидко зникає при нормалізації температури; довше персистує при варіанті з відстроченим суглобовим синдромом.

При системному варіанті ЮРА виникає ураження внутрішніх органів. Ураження серця протікає частіше за типом міоперикардиту, рідше розвивається ендокардит або ураження коронарних артерій. Майже у половини дітей з високою активністю хвороби визначається дифузний кардит з типовою клінікою: акроціаноз, тахі- рідше брадикардія, кардіомегалія, розлита пульсація серця, приглушеність тонів, систолічний шум на верхівці і V точці. З'являються симптоми недостатності кровообігу по ліво-, правошлуночковому типу (збільшення печінки, набряки).

Ураження легенів може проявлятися пневмонітом або плевропневмонітом. Клінічна маніфестація не має патогномонічних симптомів: задишка, нав'язливий малопродуктивний кашель, рясні катаральні симптоми в легенях у вигляді крепітації, дрібнопухірцевих вологих хрипів, частіше справа. Можливий розвиток фіброзуючого альвеоліту.

Полісерозит, як правило, проявляється перикардитом, плевритом, рідше перигепатитом, периспленітом, серозним перитонітом. ураження очеревини може супроводжуватися болями в животі різного характеру. При ЮРА полісерозит характеризується невеликою кількістю рідини в серозних порожнинах.

При системному ЮРА можуть спостерігатись явища васкуліту - долонні, рідше підошовні капілярити, локальні ангіоневротичні набряки (частіше в ділянці кистей), поява ціанотичного забарвлення проксимальних відділів верхніх і нижніх кінцівок (долонь, стоп) і мармуровості шкірних покривів.

Лімфаденопатія - часта ознака системного варіанту ЮРА. Лімфатичні вузли, як правило, рухливі, безболісні, не спаяні між собою або з прилеглими тканинами, м'яко- або щільноеластичної консистенції.

У більшості хворих визначають збільшення розмірів печінки, рідше селезінки, які, як правило, безболісні при пальпації, з гострим краєм щільноеластичної консистенції.

При системному варіанті ЮРА можуть розвинути такі ускладнення:

- серцево-легенева недостатність;
- затримка росту (особливо виражена на початку захворювання в ранньому дитячому віці і поліартикулярному суглобовому синдромі);
- інфекційні ускладнення (бактеріальний сепсис, генералізована вірусна інфекція);
- амілоїдоз – вторинний амілоїдоз з переважним ураженням нирок розвивається у менш ніж 20 % хворих при тривалому перебігу ЮРА (через 7-10 років) і проявляється стійкою протеїнурією, циліндрурією при відсутності еритроцитурії і лейкоцитурії, периферичними набряками (відкладання амілоїду можливе також в стінках судин, печінці, міокарді, кишечнику);
- синдром активації макрофагів.

Синдром активації макрофагів (або гемофагоцитарний синдром) характеризується різким погіршенням стану хворої дитини, гектичною лихоманкою, поліорганною недостатністю, геморагічним висипом, кровоточивістю слизових оболонок, порушенням свідомості, комою, лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, тромбоцитопенією, лейкопенією, зниженням ШОЕ, підвищенням сироваткового рівня тригліцеридів, феритину, активності трансаміназ, підвищенням вмісту фібриногену і продуктів деградації фібрину (рання доклінічна ознака), зниженням рівня факторів згортання крові (II, VII, X). В пунктаті кісткового мозку виявляють велику кількість макрофагів, фагоцитуючих гемопоетичні клітини. Розвиток синдрому активації макрофагів можуть спровокувати вірусна інфекція (цитомегаловірус, вірус Ебштейна-Бар, герпесу), лікарські препарати (НПЗП, солі золота, сульфасалазин та ін.) При розвитку синдрому активації макрофагів можливі летальні наслідки.

### Діагностика

ЮРА визначають при аналізі анамнестичних і клінічних даних, а також при виключенні інших захворювань, які можуть мати схожу клінічну картину. Найчастіше в Україні використовують критерії діагностики ЮРА Американської колегії ревматологів :

- початок захворювання до 16-річного віку;
- ураження одного та/або більше суглобів, що характеризуються припухлістю/випотом, або наявністю як мінімум 2 з наступних ознак: обмеження функції, болючість при пальпації, підвищення місцевої температури;

- тривалість суглобових змін від 6 тижнів до 3 міс. і більше;
- виключення всіх інших ревматичних захворювань.

У діагноз виносять варіант ЮРА, ступінь активності, позитивність (або негативність) по ревматоїдному фактору, анатомічний клас (рентгенологічна стадія за Штейнброкером), функціональний клас, а також ускладнення захворювання та ускладнення терапії.

Лабораторні показники при ЮРА частіше відображають наявність і вираженість запального процесу і тому є неспецифічними. Найбільш типовими є: підвищений вміст в крові СРБ, сіалових кислот, серомукоїду, фібриногену; зміни протейнограми: підвищений рівень  $\alpha_2$  і  $\gamma$ -глобулінових фракцій; прискорення ШОЕ; помірний лейкоцитоз; при тривалому перебігу розвивається лейкопенія; еозинофілія (при вісцеритах, васкулітах); тромбоцитоз, рідко тромбоцитопенія; анемія складного генезу, ретикулоцити в межах нормальних величин, може бути гемоліз.

В імунограмі спостерігаються: підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17); підвищення концентрації простагландину  $E_2$ ; зниження вмісту Т-лімфоцитів, зміна співвідношень субпопуляцій лімфоцитів: зниження кількості Т-супресорів/цитотоксиків (CD8+) та підвищення рівня Т-хелперів (CD4+), що призводить до підвищення хелперно-супресорного коефіцієнта ( $CD_4/CD_8$ ); підвищення рівню сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig G, Ig M), ЦИК, поява РФ; в підвищеному титрі визначаються антинуклеарні антитіла, рідше виявляються високочутливі (65-87 %) та високоспецифічні (95-99 %) для ЮРА антитіла до циклічного цитрульованого пептиду - анти-CCP та/або антитіла до модифікованого цитрульованого віментину - анти-MCV, антитіла до ДНК; збільшується (особливо при вісцеритах) концентрація кріоглобулінів.

При олігоартикулярному варіанті з раннім початком можуть виявлятися типові для ЮРА запальні зміни показників крові, але у частини хворих лабораторні показники знаходяться в межах норми. у 80 % хворих виявляють позитивний ANA в сироватці крові, РФ негативний, висока частота виявлення HLA A2.

При олігоартикулярному варіанті з пізнім початком в клінічному аналізі крові виявляють гіпохромну анемію, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, підвищення сироваткової концентрації IgM, IgG, СРБ. Значно рідше виявляють позитивний ANA в невисокому титрі, РФ, як правило, негативний. Висока частота виявлення антигену HLA B27.

При поліартикулярному варіанті виявляють гіпохромну анемію, незначний нейтрофільний лейкоцитоз (до  $15 \times 10^9/\text{л}$ ), ШОЕ вище за 40 мм/год. Іноді визначають позитивний ANA в сироватці крові в невисокому

титрі. РФ позитивний при серопозитивному варіанті ЮРА, негативний - при серонегативному варіанті. Саме при цьому варіанті частіше виявляють анти-CCP та анти-MCV антитіла. Підвищені сироваткові концентрації IgM, IgG, СРБ. При серопозитивному варіанті ЮРА у хворих виявляється HLA DR4 антиген.

При системному варіанті ЮРА часто виявляють лейкоцитоз (до 30-50 тис. лейкоцитів) з нейтрофільним зсувом вліво (до 25-30 % паличкоядерних лейкоцитів, іноді до мієлоцитів), підвищення ШОЕ до 50-80 мм/год, гіпохромну анемію, тромбоцитоз, підвищення СРБ, IgM і IgG в сироватці крові. Можуть визначатись антитіла до ДНК та антифосфоліпідні антитіла.

Активність ЮРА встановлюється в межах трьох ступенів:

- I ступінь (мінімальна активність). Незначні болі в суглобах, ранкова скутість зранку до 60 хв., незначні ексудативні зміни в суглобах, температура місцево підвищена або нормальна. ШОЕ підвищена до 20 мм/год., вміст  $\alpha_2$ -глобулінів підвищений до 12 %, СРБ (+).
- II ступінь (середня активність). Болі в суглобах як при рухах, так і в спокої, скутість утримується до полудня, виражене больове обмеження рухів в суглобах, помірні стабільні ексудативні симптоми. Помірна гіпертермія шкіри над суглобами. Виявляються окремі симптоми ураження внутрішніх органів. ШОЕ 25-40 мм/год., лейкоцитоз до  $10-15 \times 10^9/\text{л}$ , рівень  $\alpha_2$ -глобулінів підвищений до 15 %, СРБ (++) , підвищений рівень сіалових кислот, фібриногену.
- III ступінь (висока активність). Сильні болі в суглобах спокої, виражені ексудативні прояви (гіперемія, набряк, гіпертермія), скутість на протязі дня, виражене обмеження рухів. Ознаки вісцеритів (плеврит, перикардит, нефрит, ін.). Фебрильна температура тіла. ШОЕ  $>40$  мм/год., лейкоцитоз  $>15-20 \times 10^9/\text{л}$ ,  $\alpha_2$ -глобуліни  $>15$  %, СРБ (+++) або (++++) , різко підвищений рівень фібриногену, сіалових кислот.

Важливий етап обстеження пацієнта - рентгенологічне дослідження суглобів, що дозволяє визначити стан не тільки кістково-хрящових елементів, але і виявити зміни м'яких періартикулярних тканин - найбільш ранні і постійні рентгенологічні ознаки ЮРА. При переважанні ексудативних процесів ці зміни характеризуються збільшенням об'єму періартрикулярних м'яких тканин і потовщенням капсули суглобу, нечіткістю контурів кісток, завуальованістю і розширенням суглобової щілини. При переважанні проліферативних змін і в період зменшення активності процесу відзначається ущільнення м'якотканинних періартикулярних структур зі збереженням нечіткості контуру суглобової щілини. При прогресуванні хвороби з'являються зміни, обумовлені деструкцією кісток, фіброзуючими змінами навколосуглобових тканин.

Визначення стадії анатомічних змін в суглобах проводять за Штейнброккером:

- I стадія - епіфізарний остеопороз;

- II стадія - епіфізарний остеопороз, розволокнення хряща, звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії;
- III стадія - деструкція хряща і кістки, формування кістково-хрящових ерозій, підвивихи в суглобах;
- IV стадія - критерії III стадії + фіброзний або кістковий анкілоз.

Ранні ознаки ураження суглобів виявляють при УЗД, яке є високоінформативним методом для визначення стану хряща та синовіальної оболонки, виявлення панусу, кісткових ерозій. Застосування доплерівського сканування дозволяє оцінити васкуляризацію синовіальної оболонки та панусу, підвищення локального кровообігу може служити додатковою ознакою наявності запального процесу в суглобі.

В діагностично складних випадках (для виключення чужорідного тіла в порожнині суглобу, уточнення стану зв'язкового апарату, виключення остеохондропатій, травматичних ушкоджень хрящової тканини, пухлин) застосовують КТ або МРТ суглобів. МРТ суглобів може бути використано для ранньої діагностики ЮРА протягом перших 3 місяців захворювання, коли ще відсутні рентгенологічні зміни.

При наявності вираженого синовііту застосовують дослідження синовіальної рідини отриманої за допомогою пункційної біопсії суглобу. При ЮРА спостерігається збільшення кількості лімфоцитів, в'язкість секрету знижена, муциновий згусток крихкий, визначаються рогоцити, зниження вмісту комплементу або декількох його компонентів ( $C_3$ ,  $C_4$ ), визначається підвищення рівня прозапальних цитокінів, ЦІК.

Для діагностики ступеню остеопорозу застосовується ультразвукова денситометрія (визначення мінеральної щільності кісткової тканини).

Для оцінки функціональної недостатності визначають функціональний клас за Штейнброккером:

- I клас: функціональна здатність суглобів і можливість до самообслуговування збережена;
- II клас: функціональна здатність суглобів частково втрачена, здатність до самообслуговування збережена;
- III клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування частково втрачені;
- IV клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування втрачені повністю.

При наявності міоперикардиту на ЕКГ визначають ознаки перевантаження лівих і/або правих відділів серця, порушення коронарного кровообігу, значні порушення реполяризації шлуночків, аритмії.

ЕхоКГ дозволяє виявити дилатацію лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка, гіпокінезію задньої стінки лівого шлуночка та / або міжшлуночкової перегородки; ознаки відносної недостатності мітрального та /

або трикуспідального клапанів, підвищення тиску в легеневій артерії; при перикардиті - сепарацію листків перикарда, наявність вільної рідини в порожнині.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини виявляють збільшення розмірів серця за рахунок лівих відділів (рідше тотальне), збільшення кардіоторакального індексу, посилення судинно-інтерстиціального малюнку, вогнищеві тіні. При фіброзуючому альвеоліті на ранніх стадіях виявляють посилення і деформацію легеневого малюнку, при прогресуванні - тяжисті ущільнення, комірчасті просвітлення, формується картина «соткових» легенів.

### **Диференційна діагностика**

Диференційну діагностику проводять з захворюваннями, які можуть дебютувати проявами суглобового синдрому (оліго- або поліарткулярний варіанти ЮРА або тривалим фебрилітетом і симптомами хронічної неспецифічної інтоксикації (системний варіант):

1. *Інфекційні та інфекційно-алергічні захворювання:* гостра ревматична лихоманка; інфекційно-алергічний артрит; реактивні артрити; сепічний артрит; менінгококцемія; хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз); остеомієліт (в т.ч. хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт); туберкульоз; вірусні артрити; бруцельоз; ієрсиніоз; гонорея; сифіліс.
2. *Спонділоартропатії:* ювенильний анкілозуючий спондиліт; псоріатичний артрит; артрити при запальних захворюваннях кишок; хвороба Рейтера.
3. *Патологія опорно-рухового апарату:* посттравматичний артрит; гіпертрофічна остеоартропатія (синдром Марі-Бамберга); остеохондропатії; хондромаліяції; хондродисплазія (множинна епіфізарна).
4. *Дифузні захворювання сполучної тканини:* СЧВ; дерматоміозит; системна склеродермія; синдром Шегрена.
5. *Васкуліти:* вузликотий периартеріт; гранульоматоз Вегенера; геморагічний васкуліт (хвороба Шенляйна—Геноха); хвороба Кавасаки.

Суглобовий синдром може спостерігатись у дітей хворих на: неоплазії (в т.ч. на доброякісні та злоякісні пухлини кісток, хрящів, синовіальних оболонок), спадкові захворювання сполучної тканини (синдром Марфана; синдром Елерса-Данлоса; гіпермобільний синдром; недиференційовані дисплазії сполучної тканини.) та інші захворювання (гіпотиреоз; гемофілія; періодична хвороба).



## **СИНДРОМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Бойченко А.Д.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Сердечная недостаточность (СН) у детей с кардиальной патологией, в том числе врожденной, – важнейший показатель прогноза течения заболевания. Вопросы совершенствования критериев ранней клинико-инструментальной диагностики и оценки степени тяжести СН у младенцев остаются чрезвычайно актуальными, поскольку их решение дает ключ к своевременной диагностике врожденных пороков сердца, в том числе критических, требующих неотложной хирургической коррекции. На сегодняшний день единые подходы к проблеме диагностики сердечной недостаточности у новорожденных, которые бы включали в себя общепринятую терминологию, классификацию, четкие критерии тяжести синдрома с соответствующими практическими рекомендациями относительно лечения, активно обсуждаются в специальной литературе.

Сердечная недостаточность – это клинический синдром, который развивается в случае нарушения систолической (отображающей процессы сокращения сердечной мышцы), диастолической (процессы расслабления) или систоло-диастолической функций сердца. СН также определяют, как несостоятельность сердца перевести венозный возврат в адекватный сердечный выброс, то есть невозможность обеспечения такого варианта кровообращения, которое полностью соответствует метаболическим потребностям организма.

СН может быть обусловлена кардиальными и экстракардиальными причинами. У новорожденных основными причинами СН являются врожденные пороки сердца, нарушение перестройки внутриутробного кровообращения на внеутробное, а также гипоксия. Недостаточность кровообращения у новорожденных не всегда может быть вызвана снижением сократительной способности сердечной мышцы. Выделяют следующие факторы развития СН в периоде новорожденности:

- патологическая преднагрузка (нарушение наполнения желудочков, например при ВПС с обогащением малого круга кровообращения (ДМЖП, ДМПП, ОАП, недостаточности атрио-вентрикулярных клапанов), полицитемии, гиперволемии);
- значительное повышение сосудистого сопротивления (легочная гипертензия);
- лево-правый сброс на уровне желудочков или предсердий (дефект межпредсердной и/или межжелудочковой перегородок),

- затруднение оттока крови из желудочков (стеноз аорты, стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка).

Клинические проявления сердечной патологии у новорожденных и их возможные причины сгруппированы в табл. 1. Ведущими являются синдромы СН, артериальной гипоксемии, а также сердечные шумы и аритмии.

Таблица 1

ПРИЧИНЫ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

<i>Сердечная недостаточность</i>
Синдром гипоплазии левого сердца Коарктация аорты Критический аортальный стеноз Артериовенозная фистула Открытый артериальный проток Дополнительные артериовенозные сообщения Большой ДМЖП Тотальный аномальный дренаж легочных вен Аномальное отхождение левой коронарной артерии от ЛА
<i>Цианоз (синдром артериальной гипоксемии)</i>
ТМА с или без ДМЖП Тяжелая тетрада Фалло или атрезия ЛА с ДМЖП (с нормальной МЖП) Критический стеноз ЛА ОАС Функционально единственный желудочек Аномалия Эбштейна Тотальный аномальный дренаж легочных вен
<i>Аномалии сердечного ритма</i>
Непароксизмальная желудочковая тахикардия Полная предсердно-желудочковая блокада Предсердная или желудочковая экстрасистолия
<i>Шумы</i>
"Невинные", функциональные Открытый артериальный проток Стеноз ЛА ДМПП ДМЖП АВК Регургитация через АВ-клапаны Артериовенозная фистула

Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1480 с.

В зависимости от преимущественного вовлечения в патологический процесс левого или правого желудочков сердца выделяют левожелудочковый, правожелудочковый и комбинированный типы сердечной недостаточности. Левожелудочковый тип характеризуется транзиторной или постоянной гиперволемией малого круга кровообращения, обусловленной насосной недостаточностью левых отделов сердца; правожелудочковый – транзиторной или постоянной гиперволемией большого круга кровообращения, вызванной насосной недостаточностью правых камер сердца; комбинированный – сочетанием критериев, которые характерны для лево- и правожелудочкового типов СН.

Правожелудочковая СН развивается у новорожденных с тяжелым стенозом легочной артерии, синдромом дыхательных расстройств, тяжелой внутриутробной пневмонии. Левожелудочковая – у детей с коарктацией аорты, дисритмиями сердечной деятельности, кардиомиопатиями, фиброэластозом эндокарда. У новорожденных, вследствие анатомо-физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы быстро развивается бивентрикулярная СН, даже если начальные проявления ее локализованы преимущественно в левом или правом желудочке сердца.

Оценка степени тяжести сердечной недостаточности у новорожденных на сегодняшний день представляет определенную проблему. В педиатрической практике до настоящего времени используют клинические критерии сердечной недостаточности у детей раннего возраста, которые были предложены профессором Н.А.Белокозь в 1984 году. В неонатальном периоде можно рассмотреть использование классификации СН, разработанную J.K.Rirklin et al. (1981) (табл. 2).

Таблица 2

### ПРИЗНАКИ И СТЕПЕНИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Степени	Клинические проявления
I	Отсутствие симптомов
II	Достаточная физическая активность, но появление одышки при умеренной физической нагрузке или плаче
III	Постоянные симптомы в виде диспноэ при умеренной физической нагрузке или в покое, нарушение физического развития
IV	Выраженные симптомы сердечной недостаточности, диспноэ в покое
V	Метаболический ацидоз, отсутствие периферического пульса, зависимость от ИВЛ

В клинической практике также ориентируются на классификацию, предложенную А.С.Шарыкиным (2000) для детей раннего возраста с врожденными пороками сердца с учетом лечения, которое проводится, на основании чего автор выделяет четыре степени СН:

I степень — умеренные тахикардия и одышка (до 120% от нормы) в покое или при небольшой нагрузке (кормлении); печень увеличена до 3 см. Размеры сердца могут быть не увеличены. С помощью медикаментозной терапии удается добиться компенсации показателей.

II степень — нарастание тахикардии и одышки до 125-150% от нормы (в покое); печень увеличена больше, чем на 3 см. Возможные отеки на стопах и лице, беспокойство, сложности при кормлении, периодически выслушиваются непостоянные застойные хрипы в легких. Рентгенологически или при ЭХОКГ — заметная дилатация полостей желудочков. Медикаментозная терапия уменьшает симптомы до уровня I степени.

III степень — тахикардия и одышка достигают 160% и более; значительно увеличена печень (более 3 см), периферические отеки и асцит, постоянные застойные хрипы в легких. Ребенок вял, заторможен. Размеры сердца значительно увеличены. Стандартная медикаментозная терапия малоэффективна, нередко необходимо проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для стабилизации состояния.

IV степень (кардиогенный шок) — артериальная гипотония, декомпенсированный ацидоз, периферический спазм (снижение наполнения капилляров кровью, холодные конечности), бледность, резкое угнетение ЦНС, олигурия. Возможна брадикардия (ЧСС менее 80 сокращений в минуту).

Автор считает, что при I-II ст. СН медикаментозная терапия позволяет быстро стабилизировать состояние ребенка, выполнить диагностические процедуры и оперировать больного в плановом порядке. При III-IV ст. терапия должна быть интенсивной, а иногда приобретать черты реанимации. Оперативная коррекция может быть выполнена только после стабилизации основных гемодинамических и метаболических показателей, в том числе после проведения ИВЛ.

В основе патогенеза СН лежит нарушение функции основного сократительного элемента миокарда — миофибриллы. Существуют три основные гипотезы, объясняющие молекулярные основы ухудшения сократительной способности миокарда: 1) нарушение баланса между энергообеспечением и энергозатратами при сокращении кардиомиоцитов («энергетический голод»); 2) страдает сопряжение процессов возбуждения и сокращения в миокарде; 3) снижение чувствительности миофиламентов к кальцию. Увеличивается внутримиокардиальное напряжение как в систолу, так

и в диастолу, что является пусковым механизмом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, выделяется норадреналин симпатическими терминалиями, секреция предсердного натрийуретического пептида и других вазоактивных веществ. Для сердца новорожденного ребенка характерно ограничение резервных функциональных возможностей, которые обусловлены несколькими причинами:

- наличие меньшего количества миофибрилл относительно взрослого человека, которые расположены нерегулярно;
- особенности структуры актина и миозина – преобладание бета-изомеров миозина, которые имеют относительно низкую АТФ-азную активность;
- снижение функции ферментов ионной помпы: относительно малая плотность расположения ферментов на мембране кардиомиоцита и низкая эффективность связывания транспорта АТФ;
- адаптация сердечного выброса при повышенной потребности организма в кислороде происходит за счет увеличения частоты сердечных сокращений, а в меньшей мере – за счет возрастания сердечного выброса.

Синдром недостаточности кровообращения сопровождается нарушением центральной гемодинамики (повышение давления наполнения левого желудочка, снижение фракции выброса) и периферической (вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления; увеличение объема циркулирующей крови), перестройкой нейроэндокринной и иммунной системы (усиленный синтез интерлейкинов, фактора некроза опухоли, способных ускорить апоптоз).

Приспособительные механизмы у новорожденных слабо развиты, как и механизмы регуляции периферического кровотока. Отмечается повышенная проницаемость капилляров, что способствует развитию проявлений СН.

Развитие клинических проявлений дисфункции сердечной деятельности у новорожденных, даже, в первые дни после рождения, может манифестировать такими симптомами, как тахикардия, одышка, бледность кожных покровов, цианоз и/или одышка при кормлении и крике (то есть при физической активности новорожденного).

У новорожденных с врожденными пороками сердца синдром СН может быть ведущим наряду с нарушениями ритма сердечной деятельности, сердечными шумами и артериальной гипоксемией. Поэтому появление и/или нарастание интенсивности систолического шума у новорожденного всегда обосновывает необходимость срочного дообследования на предмет выявления врожденного порока сердца (ВПС), уточнения его топике, и нередко (приблизительно у 20% новорожденных с ВПС) при подозрении на критический вариант порока – решения вопроса о необходимости перевода в кардиохирургический центр.

Возможные клинические и инструментальные проявления у новорожденного с явлениями сердечной недостаточности при предположительном диагнозе ВПС представлены в таблице 3.

Таблица 3

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДИАГНОЗОМ ВПС**

**Осмотр**

Симптомы СН: тахикардия, тахипноэ, увеличение печени, хрипы в легких, цианоз; симптомы гипоксемии

**Физикальное обследование**

Шум в сердце (обычно со 2-3 дня жизни), аритмия

Оценка пульсации сосудов на руках и ногах

Измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях

**ЭКГ** (отклонение ЭОС, аритмия; гипертрофия/перегрузка различных отделов сердца, реполяризационные нарушения)

**Допплерэхокардиография** (нарушение систолической/ диастолической функций желудочков, изменение морфологии сердца и/или магистральных сосудов, патологические внутрисердечные коммуникации, признаки стеноза/недостаточности атриовентрикулярных/ магистральных сосудов клапанов, другие)

**Рентгенография органов грудной клетки** (изменение формы и размеров сердечной тени)

**Другие**

Пульсоксиметрия

Гипероксидный тест

Клинический анализ крови

КОС крови

Клинические проявления СН у новорожденных имеют определенные черты, обусловленные относительной незрелостью сердечно-сосудистой и других систем организма, перестройкой кровообращения при переходе от пре- к постнатальному типу, особенностями структуры и метаболизма миокарда. К ведущим клиническим проявлениям сердечной недостаточности у новорожденных при нарастании сосудистого сопротивления после рождения относятся:

- ускорение (или замедление) частоты сердечных сокращений, усиленное дрожание над окологрудной областью, глухие сердечные тоны, застой в большом кругу (предсердечный);
- слабый пульс на периферических артериях;
- пониженное артериальное давление;

- изменение цвета кожных покровов (бледность, синюшность, мраморный рисунок) и другие проявления нарушения притока из системного круга (удлинение времени восстановления капиллярного кровотока больше 3-х секунд, разница между поверхностной и глубокой температурами тела больше 2°C;
- увеличение печени, отеки;
- снижение диуреза;
- потливость, усталость во время кормления, отсутствие прироста массы тела;
- затрудненное дыхание (ускоренный и глубокий вдох, втяжение эпигастрия и межреберных промежутков), кашель, свист и хрипы над легочными полями.

Важно помнить, что СН у пациентов данной возрастной категории может являться следствием процессов, протекавших еще внутриутробно. Так бывает при врожденной недостаточности атриовентрикулярных клапанов, выраженном аортальном стенозе, фиброэластозе эндокарда. Однако при большинстве ВПС патологическая нагрузка на сердце плода еще не выражена во внутриутробном периоде, она уменьшается за счет функционирования естественных плодовых коммуникаций, таких как открытый артериальный проток, открытое овальное окно. Естественно, что перегрузка сердечных камер возникает и быстро увеличивается при их закрытии в процессе перехода к постнатальному кровообращению.

СН кардиального происхождения у новорожденных редко развивается в первые сутки жизни. В этом периоде преобладают некардиальные причины СН, такие как респираторный дистресс-синдром, тяжелая гемолитическая анемия, родовая травма. Именно в этом возрасте транзиторный цианоз может возникать на фоне персистирующей легочной гипертензии при значительном шунтировании крови через плодовые коммуникации (функционирующие артериальный проток и овальное окно). Цианоз, сохраняющийся или нарастающий после первых суток жизни, может быть следствием ВПС (транспозиция магистральных сосудов, тотальный аномальный дренаж легочных вен, атрезия легочной артерии или трехстворчатого клапана).

В раннем неонатальном периоде, в первые часы или дни после рождения, синдромом СН развивается у новорожденных с так называемыми критическими ВПС, которые у 95-100% пациентов при отсутствии своевременной хирургической коррекции сопровождаются жизнеугрожающими состояниями и приводят к смерти в раннем неонатальном периоде. Критические пороки объединяет внезапное резкое ухудшение внешне благополучного при рождении ребенка, связанное с уменьшением кровотока через функционирующий артериальный проток. Именно у них прогноз для жизни может зависеть от наличия открытого артериального протока, который может быть единственным источником поступления крови в легочную артерию и нисходящую аорту. В связи

с этим, ВПС у новорожденных делят на дуктус-зависимые или дуктус-независимые:

1. Дуктус-зависимые пороки:

1) с обеспечением легочного кровообращения:

- АЛА з ДМЖП или интактной МЖП;
- ВПС с резким стенозом ЛА,
- ТМА;

2) с обеспечением системного кровообращения:

- перерыв дуги аорты,
- СГЛС;
- критическая коарктация аорты.

При дуктус-зависимых ВПС возможная реакция ОАП на различные лечебные мероприятия определяет положительный или отрицательный эффект терапии. Так, при дуктус-зависимых ВПС нельзя назначать оксигенотерапию с учётом спастической реакции ОАП на кислород, что сопровождается снижением легочного кровотока с последующим развитием декомпенсированного метаболического ацидоза, прогрессированием гипоксемии.

Предотвратить закрытие ОАП медикаментозно до проведения хирургической коррекции критического ВПС позволяет введение ПГЕ 1 (0,002-0,2 мкг/кг в мин. в/в).

Медикаментозно поддерживать проходимость ОАП значительно легче, чем спасти ребёнка с закрывшимся протоком при наличии дуктус-зависимого ВПС.

2. Дуктус-независимые пороки:

- ДМЖП;
- ОАС;
- ТАДЛВ;
- СтАо;
- ЕЖС без легочного стеноза;
- Аномалия Эбштейна;
- ДМПП.

При дуктус-независимых ВПС наличие ОАП утяжеляет состояние больного.

К критическим ВПС, которые с первых дней жизни ребенка приводят к нарастанию клинических проявлений тяжелой СН, относятся сложные комбинированные ВПС: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), общий артериальный ствол (ОАС), тотальный аномальный дренаж (ТАДЛВ), синдром гипоплазии левого желудочка, а также критический стеноз (СтЛА) или атрезия легочной артерии, атрезия трехстворчатого клапана, крайняя форма тетрады Фалло, критическая коарктация (КоАо) или стеноз аорты (СтАо), аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии, фиброэластоз



эндокарда. У таких новорожденных отсутствует физиологическая потеря массы тела, или даже выявляется ее увеличение. В плане дифференциальной диагностики важно помнить о возможном раннем врожденном кардите.

На второй-четвертой неделях жизни помимо указанных выше ВПС сердечная недостаточность также может манифестировать при значительном дефекте межжелудочковой перегородки.

Отек легких у новорожденных детей может развиваться при гипоплазии левых отделов сердца и тотальном аномальном дренаже легочных вен.

Дефекты межпредсердной, межжелудочковой перегородок обычно не проявляются СН с периода новорожденности.

Важно помнить, что у новорожденных причинами СН могут быть как кардиальные (ВПС, аритмии, кардиты), так и экстракардиальные (асфиксия, пневмония, СДР, перестройка кровообращения на внematочное, различные инфекции и интоксикации и др.).

СН у новорожденных с ВПС может быть обусловлена:

- обструкцией левых отделов сердца (КоАо, СтАо), синдромом гипоплазии левых отделов сердца, митральным стенозом);
- лево-правым шунтированием крови, усиленным легочным кровотоком (большой дефект межжелудочковой перегородки, ОАП, ОАС, аорто-легочное соединение, аномальный дренаж легочных вен);
- аномальным отхождением левой коронарной артерии (АОЛКА), приходящим к тяжелой гипоксии миокарда.

СН у новорожденных может развиваться при поражении сердечной мышцы (дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, миокардит, асфиксия и др.).

Сочетание СН с артериальной гипоксемией (ВПС, асфиксия, синдром дыхательных расстройств (СДР)) является крайне тяжелым, поскольку недостаточность кислорода в тканях, в том числе в миокарде, значительно ухудшает прогноз и выраженность гемодинамических расстройств. С целью диагностики и уточнения топики ВПС проводится пульсоксиметрия. Показатель сатурации кислорода у новорожденных старше 24 часов жизни в норме составляет не менее 95%. Центральный цианоз, сопровождающий ВПС «синего типа» нарастает при физической активности ребенка.

При наличии цианоза у новорожденного необходимо провести пробу с двумя пульсоксиметрами (преддуктальным – палец правой руки, постдуктальным – палец ноги) (табл. 4)

## ПРОБА С ДВУМЯ ПУЛЬСОКСИМЕТРАМИ

Значение	Патология
пре > пост	Шунтирование через ОАП, в том числе при ПФК
пре < пост	Транспозиция магистральных сосудов
пре = пост	ВПС с внутрисердечным шунтированием или пневмония

Если преддуктальная сатурация выше постдуктальной, развивается «раздельный» или «дифференцированный» цианоз, который возникает при нормальном соотношении магистральных сосудов, когда деоксигенированная кровь из малого круга кровообращения поступает в нисходящую аорту через ОАП. Раздельный цианоз наблюдается при персистирующей лёгочной гипертензии новорожденных, аномалиях развития левого желудочка сердца, дуги аорты, критическом стенозе аорты или коарктации аорты.

Прогрессирование СН у новорожденных также могут потенцировать врожденные нарушения сердечного ритма (пароксизмальные тахикардии, слабость синусового узла, синдром WPW, АВ блокада 3 степени).

Синдром СН у недоношенных с ВПС необходимо дифференцировать с заболеваниями легких (СДР, пневмонии). Гиперволемию малого круга кровообращения и отек легких у недоношенных может повлечь широкий ОАП. При этом у недоношенных рентгенологические признаки ОАП предшествуют развитию клинических проявлений СН (при анализе рентгенограммы – изменения конфигурации сердца и увеличение его размеров, усиление легочного рисунка). У части недоношенных детей вследствие хронической гипоксии развиваются системно-легочные коллатеральные сосуды. Клиническими признаками при этом будут мелкопузырчатые хрипы («влажные» легкие). Рентгенологически такую картину у новорожденных очень трудно отличить от изменений, обусловленных ОАП.

Резюмируя выше изложенное, следует отметить, что особенностями СН у новорожденных являются ее быстрое развитие и прогрессирование, связанное с несовершенством приспособительных механизмов. В процессе развития СН включаются компенсаторные механизмы, в результате чего определенный период она остается компенсированной. Это продолжается до тех пор, пока механизмы адаптации не истощаются.

Манифестная СН в периоде новорожденности значительно ухудшает прогноз не только для выздоровления, но и для жизни. Своевременная диагностика СН у новорожденных основывается на тщательном анализе анамнестических данных, углубленном клиническом обследовании, анализе

результатов современных инструментальных методов исследования. Раннее выявление признаков СН позволяет диагностировать кардиальную патологию, определить верную тактику ведения новорожденного и, если это необходимо, оптимальные сроки перевода в кардиохирургическую клинику.

## СИНДРОМ МАЛЬАБСОБЦИИ У ДЕТЕЙ

Сенаторова А.С., Урываева М.К.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Распространенность заболеваний кишечника у детей чрезвычайно велика, причем частота их продолжает нарастать. Структура хронических заболеваний кишечника включает как функциональные, так и воспалительные и деструктивные процессы, кроме того, весьма существенное место, особенно у детей раннего возраста, занимают как наследственные, так и приобретенные заболевания кишечника, протекающие с синдром кишечной пищеварительной недостаточности.

Синдром мальабсорбции (СМА) - клинический симптомокомплекс, который возникает вследствие нарушения пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки, что приводит к метаболическим расстройствам. Этот термин получил широкое использование в отечественной гастроэнтерологии в связи с тем, что нарушение процессов пищеварения и всасывания в большинстве случаев являются сочетанными, что не позволяет в клинике отдифференцировать как процессы расщепления компонентов пищи, так и процессы всасывания конечных продуктов гидролиза тех или иных пищевых веществ. Основными клиническими проявлениями синдрома являются: **диарея, стеаторея, снижение веса, признаки поливитаминовой недостаточности** [Белоусов Ю.В., 2005г., Третьякова О.С., Бекетова Г.В., 2006].

Кишечная пищеварительная недостаточность связана с нарушением одного из трех процессов: малдигестии – нарушение переваривания пищевых веществ в просвете кишки (полостная малдигестия) или щеточной кайме слизистой оболочки (мембранная малдигестия), мальабсорбции – нарушение всасывания через кишечную стенку одного или нескольких основных пищевых компонентов вследствие врожденного или приобретенного снижения или полного отсутствия одного из них, малассимиляции – термин, объединяющий мальабсорбцию и малдигестию, что и определяет его использование в международной терминологии для характеристики как нарушений процессов расщепления основных компонентов пищи, так и всасывания кишечных продуктов их гидролиза.

Среди всех алиментарнозависимых болезней у детей синдром мальабсорбции занимает особое место из-за распространенности, полиэтиологичности и тяжести.

Синдром мальабсорбции – это комплекс клинических проявлений, обусловленных нарушениями полостного, пристеночного, мембранного

пищеварения и транспорта в тонкой кишке, приводящими к сдвигам обмена веществ. У детей наиболее частыми формами СМА являются дисахаридазная недостаточность (в частности, непереносимость лактозы) и целиакия (непереносимость глютена).

Синдром мальабсорбции может быть **врожденным** и **приобретенным**.

Термин «синдром мальабсорбции» в настоящее время объединяет свыше 70 заболеваний и синдромов, что создает существенные классификационные трудности.

Наиболее удачная классификация синдрома мальабсорбции предложена М.Л.Слободяк, 2001 г., согласно которой СМ подразделяет на наследственный и приобретенный, а среди них – выделяется первичный и вторичный (таб.1)

Таблица 1

Классификация синдрома мальабсорбции (М.Л.Слободяк, 2001 г.)

Наследственный		Приобретенный	
Первичный	Вторичный	Первичный	Вторичный
С нарушением всасывания углеводов	Панкреатогенный	С нарушением всасывания углеводов	Панкреатогенный
С нарушением всасывания белков	Гепатогенный	С нарушением всасывания белков	Гепатогенный
С нарушением всасывания жиров	Гастрогенный	С нарушением всасывания жиров	Гастрогенный
С нарушением всасывания витаминов	Нейроэндокринный	С нарушением всасывания витаминов	Нейроэндокринный
С нарушением всасывания минеральных веществ	Иммунодефицитный	С нарушением всасывания минеральных веществ	Иммунодефицитный
С нарушением всасывания полисубстратного характера	Другой	С нарушением всасывания полисубстратного характера	Другой

Наследственный синдром мальабсорбции встречается в 10% случаев. Как правило, это дети с целиакией, муковисцидозом, синдромом Швахмана-Даймонда, дисахаридазной недостаточностью, недостаточностью лактазы, сукразы и изомальтазы; цистинурией (наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением транспорта ряда аминокислот в эпителиальных клетках кишечного тракта), болезнью Хартнупа (мальабсорбцией триптофана в результате нарушения транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника).

Приобретенный синдром мальабсорбции наблюдается у детей с энтеритами, болезнью Уиппла, кишечной лимфангиэктазией, тропической спру,

синдромом короткой кишки, злокачественными опухолями тонкого кишечника, хроническим панкреатитом, циррозом печени. У 3% больных с приобретенным синдромом мальабсорбции обнаруживается аллергия к белку коровьего молока.

По данным Ю.Г. Мухиной, П.В. Шумилова (2009 г.) по степени тяжести синдром мальабсорбции делится на легкий, среднетяжелый и тяжелый.

#### **I степень тяжести.**

У детей уменьшается масса тела (не более чем на 10 %), имеются признаки астеноневротического синдрома, дисгармоничности физического развития, имеются признаки поливитаминовой недостаточности.

#### **II степень тяжести.**

У детей наблюдается дефицит массы тела (более 10 % - до 20%), отставание в физическом развитии, выраженные признаки поливитаминовой недостаточности и дефицита электролитов (калия, кальция), анемия.

#### **III степень тяжести.**

У детей наблюдается дефицит массы тела (более 20 %), резкое отставание в физическом развитии, в некоторых случаях – задержка психомоторного развития, выраженные признаки поливитаминовой недостаточности и дефицита электролитов (калия, кальция), анемия.

### **Этиология и патогенез**

СМА вызывается множеством причин, которые можно разделить на три основные группы:

- преэнтеральные (болезни желудка, печени и желчных путей, поджелудочной железы, муковисцидоз);
- энтеральные (например, дисахаридазная недостаточность, целиакия, герпетиформный дерматит, нарушение всасывания фолиевой кислоты и витаминов, лямблиоз);
- постэнтеральные (например, экссудативная энтеропатия, нарушения кровообращения и лимфообращения в тонкой кишке, лимфогранулематоз, лимфосаркома).

Полостное пищеварение нарушается при снижении активности ферментов тонкой кишки, например энтеропептидазы и дуоденазы. Изменения гиперфажности в просвете тонкой кишки, моторноэвакуаторной функции тонкой кишки, количества и качества пищи и активности ряда регуляторных пептидов – все это факторы, которые могут нарушать полостное пищеварение. Так, например, некоторые гормональноактивные опухоли (гастронома, ВИПома, соматостатинома и др.), продуцирующие регуляторные пептиды, протекают с выраженными нарушениями пищеварения. При муковисцидозе причиной СМА является снижение активности ферментов поджелудочной

железы и нарушение вязкости секретов. К СМА приводит и целый ряд инфекционных и паразитарных заболеваний: лямблиоз, аскаридоз, тениоз, и другие.

Процессы пристеночного и мембранного гидролиза пищи и всасывания также зависят от ряда факторов, среди которых можно упомянуть активность ферментных и транспортных систем, состояние слизистой оболочки, состав микрофлоры и др. Функциональная активность энтероцитов зависит от их положения на ворсинках, дифференцировки, скорости обновления и миграции, состояния гликокаликса и пристеночного слоя слизи.

Повреждения тонкой кишки и уменьшение площади всасывания сопровождаются формированием СМА. Поэтому при синдроме короткой кишки (врожденном или пострезекционном) и атрофии ворсинок, возникающей при целиакии, микробных инфекциях, лямблиозе, воздействии некоторых лекарственных средств и облучении, возникают очень тяжелые изменения многих видов обмена, страдает физическое, а иногда и психическое развитие ребенка.

Аномалии кровеносной и лимфатической систем тонкой кишки тоже ведут к СМА. Например, идиопатическая кишечная лимфангиэктазия характеризуется тяжелой потерей белков, липидов, кальция в желудочнокишечном тракте (ЖКТ).

СМА наблюдается при многих наследственных и врожденных болезнях, при которых нарушено всасывание аминокислот, моносахаридов, микроэлементов, электролитов, липидов, желчных кислот

Возраст дебюта заболевания и связь манифестации с теми или иными событиями в жизни пациента, в первую очередь, с изменением питания на 1-м году жизни, являются важными дифференциально-диагностическими критериями.

Связь синдрома мальабсорбции с особенностями питания ребенка представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сроки манифестации синдрома мальабсорбции

Манифестация после введения:	
глиадин-содержащих продуктов	Целиакия
коровьего молока, молочных смесей	непереносимость белков коровьего молока, лактазная недостаточность
сахарсодержащих продуктов	сазаразная-изомальтазная недостаточность
различных продуктов	пищевая аллергия и псевдоаллергия
Манифестация после отмены грудного вскармливания	нерациональное питание, энтеропатический акродерматит

Отчетливое ухудшение состояния в ближайшие 30 мин после приема молока (после кормления грудного ребенка или после употребления молочных продуктов, особенно, цельного молока, детьми старшего возраста) с урчанием в животе, вздутием живота, беспокойством, болями в животе, появлением разжиженного стула (возможно появление одного симптома или их комбинации) характерно для **лактазной недостаточности**. Аналогичная картина после употребления продуктов, содержащих сахар (в т.ч. подслащенное питье или соки у грудных детей) наблюдается при **сахарозной недостаточности**, а также при употреблении продуктов, содержащих глюкозу и галактозу (в т.ч. после молока, сахара и т.п.), но не фруктозы - при глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Связь с введением в питание глиадинсодержащих продуктов (манная, геркулесовая, овсяная каши, смеси "Малыш" и др.), возможно, с латентным периодом 1-2 мес характерна для целиакии.

Манифестация заболевания после окончания грудного вскармливания со снижением прироста массы тела, диареей со стеатореей, алопецией и поражением кожи отмечается при **энтеропатическом дерматите**. В последнем случае в крови наблюдается снижение концентрации цинка.

Сохранение неустойчивого стула после перенесенной кишечной инфекции, верифицированной бактериологически, возможно при развившемся т.н. постинфекционном энтерите (энтероколите), вторичной лактазной недостаточности, вторичной сахарозной-изомальтазной недостаточности, глюкозной-галактозной мальабсорбции.

Манифестация антибиотикассоциированной диареи возможна также после перенесенного некишечного инфекционного заболевания и применения антибиотиков, особенно у детей первого месяца жизни. Антибиотикассоциированная диарея также может быть как идиопатической (80 % случаев), так и обусловленной *Clostridium difficile* (10 -15 % случаев). Так, частота бессимптомного носительства *Clostridium difficile* у новорожденных достигает 50%, а среди взрослых – 3-15 %. Она существенно возрастает (до 15-40% случаев) при приеме антибиотиков [А.С. Сенаторова, 2010 г.].

Ухудшение состояния стула на фоне стрессовой ситуации характерно для дискинезии ЖКТ (т.н. "синдром раздраженной кишки" у детей старше 1 года и у взрослых). Под воздействием стресса изменяются активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, характер секреции глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов, что отражается на функции различных отделов желудочно-кишечного тракта. Особенно страдают



структура и функции клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка и верхнего отдела тонкой кишки (вырабатывают гастрин), энтероцитов тонкой кишки (участвуют в процессах переваривания пищи), гепатоцитов (синтезируют желчные кислоты) и др.

Для патологии центральной нервной системы (ЦНС) характерны также немотивированные "срывы" при наличии соответствующих неврологических клинических проявлений.

Повреждающим действием на кишечник с развитием СМА обладает ряд медикаментов: цитостатики, НПВС, глюкокортикоиды, диуретики, антибактериальные препараты, что на фоне количественных и качественных нарушений питания, создает предпосылки для возникновения вначале функциональных заболеваний, а затем и органической патологии ЖКТ.

СМА могут проявляться **иммунодефицитными** состояниями, что требует углубленного иммунологического обследования.

### **Клинические проявления.**

В основе диспептического синдрома лежит ряд факторов: нарушение моторной функции кишечника(в связи с особенностями его вегетативной регуляции), изменение со стороны ферментных систем (в связи с признаками дисфункции поджелудочной железы), расстройства специфических транспортных механизмов, что в совокупности приводит к морфологическим изменениям слизистой тонкого кишечника с развитием признаков дисбиоза.

Несмотря на многообразие этиопатогенетических факторов, в генезе СМА ведущим клиническим синдромом является **диспептический**, который включает нарушение аппетита, тошноту, рвоту, метеоризм, нарушение стула, чаще с преобладанием поноса или смену запора поносом.

Среди перечисленных клинических симптомов наибольшего внимания заслуживает **диарея**, степень проявления которой зависит от возраста ребенка, тяжести и длительности течения патологического процесса в кишечнике, сопутствующей патологии, а также своевременности диагностики и проводимого лечения.

Известно, что в патогенезе диареи участвуют четыре основных механизма: кишечная гиперсекреция, повышение осмотического давления в полости кишки, нарушение транзита кишечного содержимого, а также кишечная гиперэкссудация, в соответствии с которыми и выделяют преимущественно **секреторную (гипоосмолярную** – чрезмерная деконъюгация желчных кислот с их поступлением в просвет толстой кишки и стимуляцией секреции хлоридов и воды), **осмотическую (гиперосмолярную** – нарушение всасывания водорастворимых веществ в кишечнике с задержкой воды),

**экссудативную** (выпотевание в просвет ЖКТ воды, плазмы, сывороточных белков, крови и слизи, с увеличением объема фекальных масс и их жидкостной фазы) и **моторную** (нарушение продвижения кишечного содержимого по кишечнику) диарею. Все перечисленные механизмы взаимосвязаны и могут в той или иной мере преобладать при синдроме мальабсорбции. Знание ведущего механизма позволяет практическому врачу устанавливать возможную причину имеющегося патологического состояния.

Так, например, при целиакии имеет место осмотическая диарея, связанная со снижением общей всасывательной поверхности слизистой оболочки тонкой кишки, а в основе дисахаридной недостаточности лежит секреторная диарея, связанная с изменениями осмотического давления кишечного содержимого вследствие нарушения всасывания в кишечнике электролитов и воды.

Характер диарейного синдрома может также сузить круг дифференциально-диагностического поиска.

- Разжиженный пенистый с кислым запахом стул наблюдается при дисахаридазной недостаточности и глюкозной-галактозной мальабсорбции.
- Водная диарея может быть при инфекциях и инвазиях, постинфекционном энтерите (энтероколите), дисахаридазной недостаточности, глюкозной-галактозной мальабсорбции, пищевой аллергии и непереносимости белка коровьего молока, дискинезии ЖКТ на фоне патологии ЦНС, при некоторых гормонпродуцирующих опухолях, мастоцитозе, врожденной хлоридной диарее, врожденной натриевой диарее, идиопатической семейной диарее, врожденной гиперплазии надпочечников, дизавтономии семейной.
- Жирный стул при экзокринной недостаточности ПЖ (хронический панкреатит, муковисцидоз, изолированная недостаточность липазы, синдром Швахмана-Даймонда) и при патологии кишечника, в т.ч. целиакии, герпетиформном дерматите, постинфекционном энтерите (энтероколите), экссудативной энтеропатии, дисбактериозе кишечника, абеталипопротеидемии, синдроме Пирсона, короткой тонкой кишке, а также может быть при холепатиях.
- Очень жирный стул (жирные капли вытекают из анального отверстия, жирное белье трудно отстирывается, горшок плохо отмывается), нередко сочетающийся с эпизодами выпадения слизистой оболочки прямой кишки, с характерным запахом при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ - при муковисцидозе и врожденной липазной недостаточности.
- Выраженная полифекалия, нередко - серый, жирный стул, при целиакии,

герпетиформном дерматите, энтеропатическом акродерматите.

- Чередование запоров и кашицеобразного стула или эпизоды кашицеобразного стула на фоне стрессовых ситуаций, нередко, со схваткообразными болями в животе - при синдроме раздраженной кишки (дискинезия ЖКТ на фоне дисфункции ЦНС).

Диарея может сочетаться с **болями в животе**, в первую очередь, при кишечных инфекциях и инвазиях, но также и в других ситуациях.

Схваткообразные боли, возможно чередование запоров и поносов, выраженные вегетативные расстройства характерны для синдрома раздраженной кишки (дискинезия ЖКТ на фоне дисфункции ЦНС).

Болевой синдром может возникать после употребления молочных продуктов, возможно, в сочетании с метеоризмом и обильным пенистым стулом с кислым запахом при лактазной недостаточности.

Почечная колика или ноющие боли в поясничной области с иррадиацией вниз (явления дисметаболической нефропатии с оксалурией, возможно, мочекаменной болезнью) возможны при синдроме Лепера.

Язвенный тип болей, обильные рвоты возникают при синдроме Золлингера-Эллисона (гастринома).

Также боли в животе при СМ могут сопровождать:

- аномалии кишечника,
- пищевую аллергию и непереносимость белка коровьего молока,
- неспецифический язвенный колит,
- болезнь Крона,
- болезнь Уиппла.

**Диарея в сочетании с повторной рвотой** может отмечаться при следующих заболеваниях:

- пищевая аллергия и непереносимость белка коровьего молока,
- синдром Золлингера-Эллисона (гастринома),
- аномалии кишечника,
- абеталипопротеидемия,
- дефицит транскобаламина II.

**Диарея в сочетании с кожными проявлениями:**

- Пищевая аллергия и непереносимость белка коровьего молока.
- Характерные кожный синдром и алопеция - при энтеропатическом акродерматите.
- Герпетиформные высыпания - при герпетиформном дерматите.

**Диарея с множественными аномалиями**, глухотой и нанизмом характерна для синдрома Иохансон-Бичарель, который сопровождается панкреатической недостаточностью.

**Диарея с костными аномалиями** может быть при синдроме Швахмана характеризуется панкреатической недостаточностью и нейтропенией.

Грубые черты лица, паховая грыжа, врожденный вывих бедра, увеличение печени наблюдаются при муколипидозе II, который сопровождается повышенной экскрецией сиалополисахаридов с мочой.

В клинической картине синдрома мальабсорбции выделяют неспецифические и специфические симптомы.

Среди **неспецифических симптомов** выделяют слабость, утомляемость, анорексию, вздутие живота, флатуленцию, урчание и боли в животе.

Слабость и утомляемость могут быть связаны с дисбалансом электролитов, анемией и гиперфосфатемией.

Флатуленция вызывается избыточным бактериальным ростом в кишечнике (вследствие скопления непереваренной пищи в кишечнике).

Перистальтика может быть видимой на глаз; при пальпации живота возникает ощущение наполненности, «тестоватости» из-за снижения тонуса кишечной стенки.

У детей с СМА вследствие большой потери макро- и микронутриентов через желудочно-кишечный тракт могут формироваться **дефицитные синдромы**. Кроме того, потеря плазменных белков, аминокислот, липидных компонентов, электролитов создают дополнительные предпосылки для нарушения нутритивного статуса больного, что приводит к нарушению физического развития, проявляющегося, в первую очередь, в виде снижения массы тела и развития гипотрофии. Снижение массы тела наиболее выражено у пациентов с целиакией и болезнью Уиппла. Кроме того, у детей и подростков с целиакией, синдром мальабсорбции приводит к задержке роста.

У детей с СМА нарушение линейного роста связывают с изменением чувствительности к гормону роста, в связи со снижением в крови инсулиноподобного фактора роста, что также является результатом воздействия цитокинов, особенно интерлейкина 6.

Также при синдроме мальабсорбции могут появляться отеки в результате гипопроteinемии. Они локализуются преимущественно в области голеней и стоп. При тяжелом течении синдрома возникает асцит, связанный с нарушением всасывания белка, потерей эндогенного белка, гипоальбуминемией.

Дефицит витаминов, возникающий при синдроме мальабсорбции, может

сопровождаться различными проявлениями.

Признаки гиповитаминозов проявляются изменениями кожи, ее придатков, языка и слизистых оболочек. Обнаруживаются сухость и шелушение кожных покровов, хейлит, глосситы, стоматиты. Могут появляться пигментные пятна на лице, шее, кистях, голенях и стопах. Ногти становятся тусклыми, расслаиваются. Наблюдается истончение и выпадение волос, наблюдаются петехиальные или подкожные кровоизлияния, повышенная кровоточивость десен (вследствие дефицита витамина К). При недостаточности витамина А у больных возникают расстройства сумеречного зрения. Для пациентов с дефицитом витамина D характерны боли в костях. Недостаточность витаминов В 1 и Е приводит к парестезиям и нейропатиям. Дефицит витамина В 12 приводит к мегалобластной анемии (у пациентов с болезнью Крона или с синдромом короткой кишки).

Так, например, в настоящее время доказано, что обеспеченность витамином А определяет реакцию на инфекционное заболевание, в тоже время следует учитывать, что любой инфекционный процесс у ребенка, страдающего мальабсорбцией, способствует нарастанию дефицита витамина А. Известно, что дефицит железа и цинка способствуют снижению иммунитета, формированию Т-клеточного дефицита, уменьшению числа лимфоцитов, особенно хелперов, что приводит к формированию **вторичного иммунодефицитного синдрома**.

**Минеральный обмен** нарушен у всех пациентов синдромом мальабсорбции.

Дефицит кальция является причиной возникновения парестезий, судорог, болей в мышцах и костях. При тяжелом течении синдрома мальабсорбции дефицит кальция (наряду с недостаточностью витамина D) может способствовать возникновению остеопороза трубчатых костей, позвоночника и таза.

Вследствие повышенной нервно-мышечной возбудимости, характерной для гипокалиемии, обнаруживается симптом «мышечного валика»; пациентов также беспокоит вялость, мышечная слабость.

У пациентов с дефицитом цинка, меди и железа появляется кожная сыпь, развивается железодефицитная анемия, повышается температура тела.

При длительном и тяжелом течении синдрома мальабсорбции выявляются симптомы полигландулярной недостаточности. Мальабсорбция кальция может приводить к вторичному гиперпаратиреоидизму.

## Диагностика

Заподозрить синдром мальабсорбции можно у пациентов с хронической диареей, снижением массы тела и анемией.

Для постановки диагноза важно учитывать возраст ребенка при манифестации СМА. Так, в периоде новорожденности и в первые месяцы жизни чаще манифестируют наследственные нарушения всасывания отдельных пищевых компонентов-углеводов: врожденная сахаразная-изомальтазная недостаточность, вторичная глюкозо-галактозная мальабсорбция, вторичная лактазная недостаточность, вторичная сахаразная-изомальтазная недостаточность, белков - непереносимость белка коровьего молока. В первые месяцы жизни также манифестируют инфекционные и инвазивные заболевания кишечника, после введения прикорма - врожденная экссудативная энтеропатия (интестинальная лимфангиэктазия). У детей раннего возраста СМА может быть проявлением врожденного нарушения функции ПЖ – муковисцидоза, холепатий различного генеза. Так, у детей школьного возраста клинически в виде СМА проявляются функциональные заболевания ЖКТ: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, а также кислотозависимые заболевания.

При уточнении анамнеза следует обращать внимание на характер начала заболевания, стойкость симптомов, связь с введением прикорма и т.д. Например, врожденные формы кишечной лимфангиэктазии регистрируются у детей 10– 11 лет, приобретенная форма заболевания - диагностируется у людей молодого возраста (средний возраст начала – 22,9 лет). Целиакия манифестирует в детском возрасте (как правило, в возрасте 9-18 месяцев), однако, может быть и более позднее начало болезни (у женщин - в 3-4 декадах; у мужчин – в 4-5 десятилетиях жизни). Кроме того, при развитии синдрома мальабсорбции у женщин с целиакией оценивается связь начала заболевания с беременностью и родами.

Синдром короткой кишки возникает после операций, производимых у пациентов с болезнью Крона, заворотом и опухолями кишечника; радиационным энтеритом; тромбозом и эмболией мезентериальных сосудов; множественными кишечными свищами.

При уточнении анамнеза важно оценить начальные симптомы заболевания. Так, у большинства пациентов с болезнью Уиппла первая стадия болезни манифестирует симптомами поражения суставов. Может отмечаться повышение температуры тела. Появление синдрома мальабсорбции является второй стадией болезни Уиппла.

Основными начальными клиническими проявлениями первичной кишечной лимфангиэктазии являются массивные, симметричные, периферические отеки и диарея без примеси крови. Наблюдается задержка или

отставание в росте.

### Лабораторные методы диагностики

При клиническом исследовании анализа крови обращает на себя внимание **анемия** дефицитного генеза, которая возникает в результате нарушения всасывания железа и фолиевой кислоты. При дефиците железа развивается железodefицитная анемия. При вовлечении в патологический процесс подвздошной кишки нарушается абсорбция витамина В 12 , возникает мегалобластная анемия.

**Лейкоцитоз** с ускорением, СОЭ чаще всего наблюдаются при обострении очаговых инфекций или болезни Крона. Лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом характерен для лимфомы тонкой кишки.

Для диагностики синдрома мальабсорбции важное значение имеет **содержание альбумина, кальция, щелочной фосфатазы**. Так, гипоальбуминемия - проявление тяжелой мальабсорбции. Гипокальциемия и повышение активности щелочной фосфатазы – проявления остеомалации. При синдроме мальабсорбции выявляются: **гипокалиемия, гипохолестеринемия, гипоферремия**.

Обязательным при СМА у детей является **исследование кала**.

При СМА суточный объем кала увеличивается (более 500 г в сутки) и уменьшается на фоне голодания.

При микроскопическом исследовании кала могут обнаруживаться: мышечные волокна и крахмал.

Может меняться рН кала. Так, например, при дисахаридазной недостаточности происходит сдвиг показателей рН в кислую сторону (рН менее 6,0).

Повышение содержания жира в кале (**стеаторея**) является одним из основных проявлений СМА.

В норме всасывается 93-95% поступившего с пищей жира, даже при высоком их содержании в пищевом рационе (150 г в сутки). При синдроме мальабсорбции средней степени тяжести эти значения снижаются до 60-80%; тяжелой степени – до 50%.

Содержание жира определяется в кале, собираемом в течение 72 часов. При синдроме мальабсорбции этот показатель превышает 7 г. Значительная потеря жиров с калом (более 14 г в сутки) свидетельствует о нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы. При целиакии содержание жира в кале может повышаться до 50 г.

При стеаторее кал светлый, блестящий, с неприятным запахом и включениями жира. Его суточный объем увеличен. Такой стул плохо смывается

со стенок унитаза после дефекации.

Нередко хроническая диарея характеризуется стеатореей 1-го или 2-го типа.

**Стеаторея 1-го типа** (с увеличением экскреции триглицеридов) характерна для патологии ПЖ:

- хронический панкреатит (ДД : данные ультразвукового исследования (УЗИ) ПЖ, исследования панкреатических ферментов в крови)
- врожденная изолированная недостаточность липазы (ДД: исследование липазы в дуоденальном содержимом при исключении других причин ее снижения, в т.ч. муковисцидоза)
- муковисцидоз (ДД: данные УЗИ ПЖ, повышение содержания хлора в потовой жидкости, натрия и хлора в ногтевых пластинках, результаты генетического исследования с целью выявления типичных мутаций)
- синдром Швахмана-Даймонда (ДД: врожденный синдром с аномалиями костной системы, нейтропенией, возможно, с анемией и тромбоцитопенией)
- синдром Иохансон-Бицарель
- гормонпродуцирующие опухоли, в т.ч. синдром Золлингера-Эллисона (гастронома; ДД: желудочная гиперсекреция, язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, повышенный уровень гастрина в крови), соматостатинома (особенно, при сочетании стеатореи 1 типа и признаков диабета), реже - нейробластома, РР-ома,
- мастоцитоз
- редкая причина - холепатии (выраженный холестаз).

**Стеаторея 2-го типа** (с увеличением экскреции неэстерифицированных жирных кислот) характерна для патологии кишечника:

- постинфекционный энтерит
- целиакия
- герпетиформный дерматит
- экссудативная энтеропатия
- непереносимость белка коровьего молока
- короткая тонкая кишки
- аномалии кишечника
- абеталипопротеидемия

Оценка абсорбционной функции тонкой кишки производится с помощью **Д-ксилозного теста**. Специфичность метода составляет 98%; чувствительность – 91%.



Больной принимает внутрь натошак 25 г D-ксилозы и 200-300 мл воды, после чего, в течение 5 часов, собирает мочу. Забор венозной крови производится через 1 час.

Если процессы всасывания в тонкой кишке не нарушены, то количество выделенной за это время D-ксилозы должно быть не менее 5 г, а уровень D-ксилозы в крови – не менее 20 мг/дл. У детей с массой тела менее 30 кг уровень D-ксилозы в крови должен быть не менее 25 мг/дл.

При синдроме мальабсорбции эти показатели уменьшаются. Однако, при синдроме избыточного бактериального роста, у пациентов с нарушением функции почек, портальной гипертензией, асцитом, выделение D-ксилозы с мочой происходит более медленно, что может вызывать затруднения в трактовке результатов теста.

Для оценки всасывания витамина В 12 проводится **тест Шиллинга**. В норме после приема 1 мкг меченого цианкобаламина показатели его экскреции с мочой в течение суток составляют не менее 10%. Показатели суточной экскреции витамина В 12 с мочой менее 5-8% свидетельствуют о нарушении его всасывания в тонкой кишке.

Тест Шиллинга выполняется повторно для уточнения причин этих патологических изменений. Так, если у пациента имеется недостаточность внутреннего фактора, который необходим для всасывания витамина В 12 в подвздошной кишке, то после лечения мегалобластной анемии показатели суточной экскреции витамина В 12 с мочой нормализуются.

Если причиной нарушенного всасывания витамина В 12 стала недостаточность функции поджелудочной железы, то нормализация показателей суточной экскреции витамина В 12 происходит после назначения ферментных препаратов.

При наличии синдрома избыточного бактериального роста нормализация показателей суточной экскреции витамина В12 происходит после назначения антибактериальных препаратов.

Всем детям с СМА необходимо исследование кала для выявления паразитов, простейших, грибов.

Исследование для выявления лямблиоза проводится у пациентов старше 2 лет, так как лямблиоз может вызывать синдром мальабсорбции.

В программу обследования детей с СМА входят **инструментальные методы диагностики**.

Выполняются обзорные снимки брюшной полости и энтероклизис (детям старшего возраста). **Энтероклизис** (высокая бариевая клизма с воздушным контрастированием) является рентгенологическим исследованием, при котором в тонкий кишечник помещаются бариевая взвесь и воздух. Эта процедура

позволяет получить рентгенологическое изображение повреждений слизистой тонкого кишечника.

При синдроме мальабсорбции можно выявить: флоккуляцию бариевой взвеси, слепые петли тонкой кишки, межкишечные анастомозы, множественные дивертикулы, фистулы, стриктуры и язвы; горизонтальные уровни жидкости и газа в отдельных петлях.

Характер изменений слизистой оболочки тонкого кишечника зависит от заболевания, которое привело к синдрому мальабсорбции. Так, можно обнаружить утолщение складок слизистой оболочки тонкой кишки при болезни Уиппла, лимфоме, амилоидозе, радиационном энтерите, синдроме Золлингера-Эллисона. При тяжелом течении целиакии визуализируется атрофия слизистой оболочки тощей, гипертрофия подвздошной кишок. Расширение тонкого кишечника характерно для целиакии и склеродермии. При тропической спру обнаруживается сглаженность рельефа слизистой оболочки.

С помощью **компьютерной томографии** органов брюшной полости можно обнаружить хронический панкреатит, панкреатолитиаз, увеличение мезентериальных лимфоузлов (при болезни Уиппла и лимфоме); расширение петель тонкой кишки.

При положительных результатах теста с D-ксилозой и выраженной стеаторее необходимо **эндоскопическое исследование тонкой кишки**. Этот метод диагностики является информативным у детей с целиакией, болезнью Уиппла, кишечной лимфангиозэктазией и амилоидозом. В ходе исследования производится забор биопсийного материала.

Эндоскопическая ретроградная холангиогепатография выполняется, если есть подозрения, что синдром мальабсорбции – результат заболеваний печени или поджелудочной железы.

Аспирация содержимого двенадцатиперстной кишки производится в ходе эндоскопического исследования.

**Бактериологический посев содержимого** - информативный способ обнаружения избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Диагноз подтверждается при концентрации микроорганизмов более  $10^5$  /мл.

**Биопсия тонкой кишки** проводится для подтверждения диагноза и для оценки эффективности проводимой терапии. Исследуются биоптаты слизистой оболочки дистальных отделов двенадцатиперстной кишки или тощей кишки. В них определяется наличие и концентрация ферментов, расположенных на щеточной кайме слизистой оболочки кишки (лактазы, сахаразы, изомальтазы, трехазазы); проводится гистологическое исследование препарата.

Патологические изменения, обнаруживаемые в биоптатах тонкой кишки определяются тем заболеванием, которое привело к развитию синдрома

мальабсорбции:

Субтотальная атрофия ворсин у взрослых почти всегда связана с целиакией. У пациентов с целиакией обнаруживается также разрастание крипт и воспалительная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки.

Очаговая атрофия ворсин может быть следствием таких заболеваний, как: энтериты, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста, гипогаммаглобулинемия, лимфома, болезнь Уиппла, ВИЧ-энтеропатия, голодание.

Для болезни Уиппла характерно наличие ШИК-положительных макрофагов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки.

При кишечной лимфангиэктазии ворсины тонкой кишки нормальной высоты, но расширены вследствие отека; в строме видны расширенные лимфатические сосуды.

При амилоидозе обнаруживаются отложения амилоида по ходу мембран капилляров.

При лимфоме и болезни Крона выявляются специфические гистологические изменения в тонкой кишке, которые носят очаговый характер.

Для диагностики синдрома избыточного роста бактерий выполняются **дыхательные тесты**.

Для проведения дыхательного водородного теста используются глюкоза, лактоза, лактулоза. Сахар метаболизируется бактериями тонкой кишки с образованием водорода, который затем всасывается в кишечнике. Поэтому после приема сахара он обнаруживается в выдыхаемом воздухе. Если у пациента имеется синдром избыточного бактериального роста, то при приеме любого сахара будет наблюдаться увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

Для диагностики лактазной недостаточности проводится проба с лактозой. Пациент должен принять внутрь 50 г лактозы, после чего определяется содержание глюкозы в крови. Отсутствие повышения содержания глюкозы в крови после нагрузки лактозой подтверждает диагноз лактазной недостаточности.

В крови пациентов с целиакией повышены **титры антиглиадиновых антител**; выявляются антитела к эндомиозину гладкомышечных клеток и тканевой трансглутаминазе. Обнаружение антиглиадиновых антител (IgG и IgA) и антител к тканевой трансглутаминазе свидетельствует о целиакии. Определение этих показателей производится иммуноферментным методом ELISA. Чувствительность теста – 100%, специфичность - 95-97%.

Специфичность метода выявления антител (IgA) к эндомиозину составляет 100%. Однако, важно помнить, что определение титров антител

(IgA) к эндомиозину не проводится детям до 2 лет и может приводить к ложнопозитивным результатам в 2-3% случаев у пациентов с селективным дефицитом IgA.

## **Лечение**

Закономерности развития патологического процесса и основных патологических симптомокомплексов при различных видах СМА схожи, поэтому и тактика ведения больных с данной патологией мало зависит от этиологических факторов. Главные способы лечения больных с СМА – это диета и лечебное питание, основными принципами которых являются определение и элиминация продуктов, вызывающих СМА, с их адекватной заменой, а также индивидуальный подход к составлению элиминационного рациона.

Составление меню для детей с СМА требует от врача высокой квалификации и знаний из различных областей теоретической и практической медицины.

Необходимо учитывать:

- наследственные или приобретенные нарушения всасывания, требующие максимально быстрой коррекции;
- степень гипотрофии и обусловленное ей нарушение толерантности к пищевой нагрузке;
- состояние печени, поджелудочной железы и почек, лимитирующее количество белков и жиров в пище;
- высокую чувствительность кишечника больных детей к осмотической нагрузке;
- возраст ребенка;
- аппетит ребенка, его пищевые привычки и предпочтения.

### **Цели лечения:**

- Устранение симптомов мальабсорбции.
- Нормализация массы тела.
- Лечение основного заболевания, вызвавшего синдром мальабсорбции.
- Профилактика и лечение осложнений синдрома мальабсорбции.

## **Основные принципы лечения больных с синдромом мальабсорбции**

- Лечение основного заболевания - причины синдрома мальабсорбции.
- Коррекция диеты больного с учетом этиологии и клинической картины.
- Коррекция нарушений белкового обмена.

- Коррекция витаминной недостаточности.
- Коррекция электролитных нарушений.
- Коррекция моторных нарушений пищеварительного тракта.
- Лечение сопутствующего дисбактериоза.
- Проведение регидратационной терапии.

## Диетотерапия

Рациональное питание детей первого года жизни является одним из важнейших условий, обеспечивающих как их адекватный рост и развитие, так и устойчивость к действию инфекций и других неблагоприятных факторов внешней среды. Характер вскармливания на первом году жизни в значительной степени определяет состояние здоровья ребенка не только в раннем возрасте, но и в последующие периоды его жизни. Оптимальным видом питания для ребенка первого года жизни является материнское молоко. Его состав адекватен особенностям метаболизма малыша на ранних этапах его развития. При отсутствии возможностей грудного вскармливания должны использоваться адаптированные смеси. Основные принципы адаптации состава молочных смесей:

- увеличение количества бифидогенных и защитных факторов (введение лактулозы -пребиотика, благодаря которому микрофлора кишечника искусственно вскармливаемых детей приближается к микрофлоре младенцев, питающихся материнским молоком);
- уменьшение количества кальция, калия, натрия и обогащение комплексом витаминов, минеральных солей и микроэлементов;
- введение холина, карнитина, инозитола и других биологически активных соединений.

Так, например, детям с целиакией показано введение безглютеновых адаптированных смесей и продуктов питания.

К безглютеновым относят продукты, содержащие не более 200 мг глютена на килограмм сухого вещества. Безглютеновая диета предусматривает использование риса, гречихи, кукурузы, картофельной муки, сои, различных овощей (картофель, морковь, капуста, кабачок, тыква и др.), фруктов (яблоки, груши, бананы и др.), может включать фруктовые соки, различные сорта мяса и птицы, нежирные сорта рыбы, маргарин, растительные масла, мед, варенье, джемы, желатин. Разработаны специальные безглютеновые диеты, по своему составу являющиеся физиологическими, имеющие повышенное содержания белка и кальция.

У детей первого года жизни можно использовать безглютеновые каши, монокомпонентные консервы для детского питания и безлактозные смеси, а в

тяжелых случаях – гидролизатные смеси, которые в значительной степени сокращают сроки парентерального питания, если в нем есть необходимость. Приведем несколько примеров таких продуктов:

**Безглютеновые молочные каши:**

- Винни (Колинска, Польша);
- Милупа (Milupa, Германия);
- Симилак (Abbott Laboratories, США);
- Хумана (Humana, Германия);
- Малышка (МакЛав, Лавр–К, Россия);
- Топ–Топ (Nutricia, Нидерланды);
- Туттели (Valio Tutteli, Финляндия);
- Хайнц (Heinz, Германия).

**Безглютеновые безмолочные каши:**

- Бич нат (Beech Nut Naturals, США);
- Винни;
- Гербер (Gerber, США);
- Нестле (Nestle, Швейцария);
- Симилак;
- Хайнц;
- Хумана;
- Топ–Топ.

**Мясные монокомпонентные консервы:**

с говядиной: Пюре говядина (Тихорецкий МК, Россия), Гербер 71 (Gerber, США), Маклав Малыш (МакЛав, Лавр–К, Россия), Говядина (Тихорецкий МК, Россия);

со свининой: Пюре ветчина (Тихорецкий МК, Россия), Гербер 71, Пюре из свинины, Пюре из свинины витаминизированное, Хрюша (МакЛав, Лавр–К, Россия);

с индейкой, курицей, телятиной: Пюре индейка, Пюре телятина, Пюре цыпленок (Тихорецкий МК, Россия), Гербер 71;

с мясом ягнят: Пюре ягнятина (МакЛав, Лавр–К, Россия), Гербер 71;

с кониной: Конек–горбунок (МакЛав, Лавр–К, Россия).

Большое значение имеют смеси, обогащенные лизоцимом, цинком, секреторными иммуноглобулинами. Больным с нарушенной микрофлорой ЖКТ целесообразно пользоваться молочнокислыми препаратами, обогащенными биодобавками. Для детей старшего возраста в настоящее время выпускаются безглютеновые продукты, имитирующие хлеб, муку,

полуфабрикаты для выпечки, крупы, печенье, макаронные изделия и др. Специальные безглютеновые продукты обычно имеют маркировку в виде перечеркнутого колоска и/или надписи Gluten-free, или «Не содержит глютена». Основными производителями таких продуктов, представленных на российском рынке, являются компании Schar GmbH (Италия), Glutano (Pauli Bisquit GmbH, Германия), Finax AB и Semper (Швеция). В настоящее время появляются специализированные продукты для больных целиакией и отечественного производства, хотя их ассортимент пока остается скудным.

Больным с синдромом мальабсорбции назначается диета с высоким содержанием белка (до 130-150 г/сут). Содержание жира в пищевом рационе больных (особенно при наличии стеатореи) должно быть снижено примерно на 50% по сравнению с рекомендуемым.

У больных с гипопроотеинемией применяются смеси для энтерального питания, содержащие необходимые нутриенты, витамины и микроэлементы. Для более полного усвоения эти смеси вводятся в желудок через зонд. Рекомендуются специализированные продукты, которые представляют собой сбалансированные сочетания нутриентов, содержащие растворимые формы молочных белков, обезжиренное сухое молоко, сухой жировой компонент, легкоусваивающиеся углеводы, основные витамины, соли калия, натрия, магния, кальция; железо и фосфор.

В тяжелых случаях возможно проведение парентерального питания. Однако, следует помнить, что длительное парентеральное питание часто приводит к развитию ряда осложнений и прогностически неблагоприятно для пациентов с синдромом мальабсорбции.

## Медикаментозное лечение

СМА всегда сопровождается **болевым синдромом**, спастическими **явлениями** и **гиперсекрецией**. Патогенез нарушений двигательной функции ЖКТ при СМА проявляется в спастических сокращениях гладкой мускулатуры и атонии со стазом кишечного содержимого, повышении внутриполостного давления и растяжении стенки полостного органа. Моторика мышц регулируется периферическими и центральными механизмами. Через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы непосредственно реализуется сокращение мышечного волокна. Блокада парасимпатических влияний дает возможность предупреждать мышечный спазм, гипермоторику кишечника, гиперсекрецию желудка и поджелудочной железы, что способствует исчезновению многих симптомов при заболеваниях ЖКТ, положительно влияет на течение болезни и ее прогноз.

Холиноблокаторы давно используются в различных областях медицины. В последнее время благодаря фармакологическим разработкам были усовершенствованы фармакодинамические и фармакокинетические характеристики препаратов этой группы. Сегодня важнейшим требованием, выдвигаемым к этим лекарственным средствам, является высокая селективность. Под селективностью холиноблокаторов подразумевают непосредственное и избирательное действие препарата на нервно-мышечный синапс или, при необходимости, на межнейронный синапс центральной нервной системы. Помимо этого, важным требованием, выдвигаемым к любым лекарственным препаратам, является минимизация побочных эффектов и противопоказаний к применению. В соответствии с этими требованиями разработаны и все более широко внедряются в современную клиническую практику селективные М-холиноблокаторы.

В настоящее время определено пять видов мускариновых рецепторов, концентрация которых в различных органах и системах существенно варьирует. В ЖКТ выявлены все пять видов М-холинорецепторов, в то время как в нервно-мышечных синапсах – преимущественно М3- и М4-холинорецепторы, которые тормозят передачу нервного импульса, инициирующего мышечное сокращение. Для этой цели может применяться прифиния бромид (риабал).

Для коррекции поливитаминовой недостаточности и дефицита минералов применяют витамин В<sub>12</sub> (Цианокобаламин (В-12) р-р) может вводиться парентерально. Детям: 100 мкг/сут вводятся в/м или п/к в течение 10-15 дней, затем - 60-100 мкг/мес.

Никотинамид или никотиновая кислота назначаются в/м: в начале лечения по 0,5 мл; затем доза увеличивается на 0,5 мл по следующей схеме: 2 мл - 2 дня, 3 мл - 3 дня и т.д. до 5 мл. После этого доза уменьшается.

Для коррекции анемии назначают препараты железа и фолиевой кислоты. Фолиевая кислота назначается: детям - 1 мг/сут (внутрь, в/м или п/к).

Антибактериальная терапия применяется для лечения детей с тропической спру, болезнями Гиршпрунга, Крона, Уиппла, синдромом избыточного бактериального роста.

Гормональная применяется у пациентов с болезнями Крона, Уиппла, целиакией (при неэффективности аглютеновой диеты). С этой целью назначается преднизолон в возрастных дозах, в зависимости от степени тяжести.

Антисекреторные и противодиарейные препараты уменьшают кишечную секрецию и замедляют моторику тонкой кишки.

Применяется октреотид (Сандостатин) п/к: у детей препарат применяется в дозе 1-10 мкг/кг/сут в/в или п/к (не более 1500 мкг/сут).



Детям также назначается лоперамид (Имодиум, Лопедиум) в дозе 1 мг 2р/сут; старше 5 лет - в дозе 2 мг 2р/сут.

Препараты холеретического действия назначаются детям, у которых синдром мальабсорбции вызван хроническими заболеваниями печени (циррозом печени), а также больным с синдромом короткой кишки. Урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк) оказывает холеретический эффект. Применяется внутрь: у детей - 8-10 мг/кг/сут 2р/сут (не более 300 мг/сут). С этой же целью назначается фенобарбитал (Люминал) внутрь: у детей - в дозе 3-8 мг/кг 2-4 р/сут.

Ферментотерапия проводится при недостаточности поджелудочной железы у детей с синдромом мальабсорбции (например, при хроническом панкреатите, болезни Уиппла, муковисцидозе).

Панкреатические ферментные препараты представляют собой микрогранулы или микротаблетки с различным содержанием панкреатических ферментов (липазы, амилазы и протеазы), покрытые рН-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы. Оболочка растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, не разрушаясь в кислой среде желудка. В дозировке указывается активность препарата (в ЕД) по липазе.

Доза препаратов подбирается индивидуально (в зависимости от потребности в липазе), с учетом возраста и веса ребенка, а затем корректируется с учетом динамики клинической симптоматики на фоне лечения. В большинстве случаев достаточно 20 000-40 000 ЕД липазы на прием пищи. При тяжелом течении синдрома с выраженной стеатореей суточная доза препарата увеличивается до 50 000-60 000 ЕД на прием пищи.

Эффективность этой терапии оценивается по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме кала) показателям.

Отсутствие клинического эффекта от заместительной терапии ферментами поджелудочной железы (дозы более 3000 ЕД/кг/в еде) может быть связано с повышенной кислотностью желудка или двенадцатиперстной кишки (оболочка микросфер или микротаблеток в кислой среде двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника не растворяется, и фермент не действует). В таких случаях длительно применяются препараты, угнетающие секрецию соляной кислоты слизистой желудка (антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы).

Применяются Креон 10000 и Креон 25000, Мезим форте 10 000, Панцитрат 10 000 и Панцитрат 25 000.

## **Профилактика синдрома мальабсорбции**

Профилактика синдрома мальабсорбции сводится к профилактике того заболевания, которое привело к его развитию.

## **Прогноз при синдроме мальабсорбции**

В некоторых случаях синдром мальабсорбции является транзиторным и купируется на фоне проведения диетотерапии. Так, атрофические изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника, вызванные острыми энтеритами, или неправильным питанием, приводят к повреждению примерно 80% всасывающей поверхности. После устранения причинно значимого фактора восстановление слизистой оболочки тонкого кишечника происходит в течение 4-6 дней. В некоторых случаях может понадобиться более длительный период времени – до 2 месяцев и более.

Если синдром мальабсорбции прогрессирует, то он может привести к осложнениям и сокращению продолжительности жизни пациента вследствие истощения. Например, пациенты с абеталипоротеинемией (врожденными нарушениями всасывания и транспорта жиров) погибают в молодом возрасте вследствие возникновения осложнений со стороны сердца.

Синдром избыточного бактериального роста может ингибировать адаптационные механизмы тонкой кишки и повышать риск возникновения нарушений со стороны печени.

Важная составляющая успешного выхаживания детей с СМА – правильный уход и профилактика вторичных инфекционных осложнений. Чтобы назначения врача соблюдались, к уходу и кормлению необходимо привлечь мать больного ребенка, т.к. именно от ее навыков и мотивированности зависит эффективность терапии, особенно в амбулаторных условиях.

## **ПИТАННЯ ВПЛИВУ ОТОЧУЮЧОГО СЕРЕДОВИЩА НА РОЗВИТОК СЛУХОВОГО ТА ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ**

**Сенаторова Г.С., Завгородній І.В., Бойченко А.Д., Ріга О.О.,  
Гончарь М.О., Сенаторова А.В., Кондратова І.Ю., Завгородня Н.І.,  
Семьонова Н.В.**

*Харківський національний медичний університет*

Організм людини – це складна відкрита система, що тісно пов’язана з оточуючим середовищем через органи дихання, рецептори шкіри та слизових оболонок, шлунково-кишковий тракт та ін. Дія факторів оточуючого середовища по вказаних путях передається на відповідні фізіологічні системи, які спроможні змінювати дію своїх параметрів. Вагомий негативний вплив на організм людини надає забруднення повітря, води, ґрунту, різкі зміни атмосферних явищ, підвищений рівень іонізуючого та інших видів випромінювання, що в подальшому може призводити до порушення стану здоров’я населення та майбутнього покоління. Вивчення особливостей дозрівання слухової системи людини дозволяє виявити загальнобіологічні та специфічні для людини закономірності онтогенетичних процесів. У зв’язку з розвитком технологій виходжування недоношених новонароджених дані дослідження стають більш актуальними.

Формування органа слуху людини починається з 5 тижня вагітності. З 26 тижня – плід має можливість чути звуки та реагувати на них. До 30 тижня вагітності завершується морфологічна диференціація органа Кортні, а процес формування структури рауліка внутрішнього вуха продовжується ще декілька тижнів після початку його функціонування.

Своєчасна рання діагностика порушень слуху та зору у новонароджених дітей, особливо передчасно народжених, стає актуальною, не тільки медичною, але і соціальною проблемою. Пізно встановлений діагноз порушень цих важливих рецепторів головного мозку досить часто призводить до інвалідності по слуху та зору, що може мати відбиток на подальшому розвитку дитини. До факторів, що можуть стати причинами ушкодження зору та слуху слід віднести обтяжену спадковість, порушення внутрішньоутробного розвитку під впливом шкідливих факторів навколишнього середовища, а також гіпоксія та травма центральної нервової системи під час пологів [Барашнев Ю.И., 2008]. Сучасні дослідники в області сурдопсихології (Д.І.Тарасов, А.Н.Наседкін, В. П.Лебедев, О.П.Токарев та ін., 2009) прийшли до висновку, що всі причини та фактори порушень слуху слід розділити на три груп. Перша група – це причини і фактори, що призводять до виникнення спадкової глухоти чи приглухуватості.

Друга група – фактори, що впливають на плід, що розвивається під час вагітності матері або призводять до загальної інтоксикації організму матері в цей період (врожене порушення слуху). Третя група – фактори, що діють на збережений орган слуху дитини в процесі його життя (придбане порушення слуху). Разом з тим дослідники вважають, що досить часто поразка слуху виникає під дією декількох факторів, що впливають в різні періоди розвитку дитини. Відповідно при цьому виділяють фонові і маніфестні фактори. Фонові фактори, або фактори ризику, створюють сприятливий фон для розвитку глухоти чи приглухуватості. Маніфестні фактори викликають різке погіршення слуху.

Акцент науково-практичних досліджень у галузі перинатальної медицини в останні десятиріччя перенесено у площину профілактики та лікування дітей з ознаками морфо-функціональної незрілості [Знаменська Т.К., 2012, Щунько Є.Є., 2011]. Поряд з високим ризиком розвитку у передчасно народжених дітей затримки розумового розвитку, порушень процесів становлення моторики, порушень емоційної сфери, порушень пам'яті, розладів сну, синдрому дефіциту уваги, порушень поведінки, розвиваються дуже складні для здоров'я дитини та її соціальної адаптації ускладнення: дитячий церебральний параліч, сліпота, глухота, гідроцефалія та епілепсія. При застосуванні технологій виходжування недоношених дітей спостерігаються небезпечні для здоров'я супутні несприятливі чинники, а саме, шум, перегрівання, переохолодження, хімічні чинники, затримка розвитку дитини. Все це впливає на подальший психофізичний розвиток дитини та соціальну адаптацію в майбутньому.

Виходжування недоношених та глибоко недоношених новонароджених перш за все потребує організацію правильного лікувально-охоронного режиму, який є запорукою успішного лікування в будь-якому медичному закладі (у пологовому будинку чи у відділенні інтенсивної терапії новонароджених).

Адекватність сенсорного навантаження на незрілі аналізаторні органи грають велику роль на всіх етапах виходжування цих новонароджених. Надмірне роздратування сенсорних механізмів загрожує зривом адаптації, розвитком гіпоксії та розладами гемодинаміки, що в свою чергу, підвищує ризик виникнення внутрішньошлункових крововиливів та перивентрикулярної лейкомаляції (Coalson J.J., 2006). Із додаткових факторів оточуючого середовища, що впливають на розвиток та патологію слухового та зорового аналізаторів можна віднести перебування дитини в умовах відділення інтенсивної терапії. Існує вірогідність світової та акустичної травми внаслідок дій таких факторів, як ярке світло та механічні шуми від апаратів штучної вентиляції легенів (ШВЛ), моніторів та ін. (Brown G., 2009).

Недоношені діти мають більш високий ризик розвитку глухоти, а також у подальшому проблеми з розвитком мовлення у старшому віці (Taylor HG, 2000). За даними останніх досліджень, виявлено, що рівень шуму в реанімаційній залі достатньо високий (68 Дб), всередині кувету він нижче (65 Дб), але на теперішній час нема даних про конкретні пошкоджуючі рівні шуму для слухового аналізатора недоношеної дитини. Рекомендується не перевищувати рівень шуму в палатах інтенсивної терапії новонароджених вище 45 Дб. При цьому дуже важливо, щоб інкубатори, в яких виходжуються недоношені діти, були справні, і не виробляли шуму всередині (Шунько Є.Є., 2007).

Основна причина високого рівня шуму припадає саме на людський фактор (до 90%) і лише 10% виробленого шуму у відділеннях інтенсивної терапії виробляє різна апаратура (компресори, інкубатори, тривоги апаратів тощо). Слід зауважити, що високий рівень шуму до 90 Дб реєструвався в будні дні з 8 години ранку до 4 годин дня, найменший рівень шуму реєструвався у вихідні дні (Мостовой А.В., 2010). Високий рівень звукових подразників може потенціювати пошкоджуючий ефект ототоксичних препаратів. Більшістю дослідників визнається, що найбільш шкідлива дія надлишкового маніпулювання є в перші 2-3 тижні життя дітей з дуже малою масою тіла. Перед кожним втручанням (огляд дитини, заміна пелюшок, взяття крові на аналіз та ін.) необхідно зважити співвідношення користь - шкода та прийняти рішення про доцільність маніпулювання. Важливо також узгоджувати інтервенції з біологічним ритмом сон-неспанья, день-ніч.

Фізіологи під керівництвом Карло Белліні (Carlo Bellieni) зробили заміри пульсу 43 дітей, яких розміщували в куветі відразу після народження. Вчених цікавила різниця варіабельності частоти серцевих скорочень недоношених новонароджених, коли інкубатори були ввімкнені та вимкнені. Італійські колеги дослідили, що функціонуюча апаратура створює електромагнітні хвилі з магнітною індукцією 8,9 міллігауса. Однак, нормальним по стандарту ВООЗ вважається показник в 1 міллігаус. В даних умовах у дітей спостерігається зменшення варіабельності частоті серцевих скорочень майже в два рази відносно вихідного рівня. Одержані дані не можуть однозначно свідчити про те, що інкубатори негативно впливають на здоров'я недоношених новонароджених. Однак вважається, що рідкісні скорочення серця у дорослих людей можуть привести до виникнення різних наслідків серцевої недостатності, а у дітей, які постійно піддаються впливу електромагнітних хвиль вище 3 міллігаусів, частіше розвивається лейкемія. Тому в подальшому можлива розробка устаткування, яке буде включати у себе захист недоношених новонароджених дітей від впливу електромагнітних хвиль.

В 2011 році журнал *Pediatric Otorhinolaryngology* опублікував дослідження, в ході якого вивчалися питання впливу різноманітних негативних факторів, з якими стикаються новонароджені в умовах інтенсивної терапії та їх вплив на розвиток порушень слуху. Під час обстеження 5282 дітей нейросенсорна приглухуватість була виявлена у 240 випадках (4,54 %), і кондуктивна приглухуватість – у 40 випадках (0,76%), в той час як нормальний слух відмічався у 5002 випадках (94,7%). Висока частота нейросенсорної приглухуватості виявилася у дітей, які підлягали штучній вентиляції легень протягом 5 днів та більше (11,4%). Тільки у 2,86% дітей нейросенсорна приглухуватість була пов'язана з використанням ототоксичних препаратів, незважаючи на те, що цей фактор є найпоширенішим (33,1%) з усіх проаналізованих факторів ризику порушень слуху. По частоті впливу на розвиток порушень слуху після впливу ототоксичних препаратів є передчасні пологи (16,2%), низька вага при народженні (12,04%), виходжування в умовах інтенсивної терапії більше 7 днів (10,6%). Вірогідність ризику розвитку порушень слуху при впливі від одного до чотирьох факторів становить від 3,15% до 5,56%, а при впливі п'яти або більше факторів ризику, ймовірності зростає майже вдвічі.

Надмірна стимуляція слухового аналізатору створює негативні фізіологічні реакції, такі як задишка і коливання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску і насичення киснем. Недоношені діти під впливом тривалого надмірного шуму піддаються підвищеному ризику втрати слуху, порушенню мозкових функцій, сенсорного розвитку, а також мовними проблемами. Довгострокові наслідки включають потенціал зменшення калорій для росту, підвищений ризик втрати слуху, дефіцит уваги і гіперактивність (Hatakeda N, Kuroda M, Igaki A та ін., 2011). Скорочення рівня шуму у відділеннях інтенсивної терапії можуть покращити фізіологічну стабільність хворих новонароджених і збільшити потенціал для розвитку мозку дитини.

Враховуючи вищеперераховані особливості, можна зробити висновок, що у недоношених дітей ризик порушень розвитку завжди значно вище, ніж у доношених. Недоношені діти на першому році життя потребують особливої уваги спеціалістів. Оптимальним є індивідуальний підхід при визначенні тактики щодо кожної дитини з дуже малою масою тіла. Такий підхід сформульовано у вигляді концепції *Heidelise Als* з Гарвардської медичної школи, сформульованої як *NIDCAP* – неонатальний індивідуальний розвитковий догляд. Концепція сформована на основі розвитку передчасно народжених дітей, яка розглядає дуже недоношених немовлят, як дітей, що розвиваються в позаматковому оточенні у той час, коли їх мозок росте швидше, ніж у будь який інший період життя. Невідповідність між очікуваним у цей

період центральною нервовою системою внутрішньоматковим оточенням та оточенням відділення чи палати інтенсивної терапії, куди потрапляє дитина внаслідок передчасного народження, може негативно вплинути на нейропсихологічний, психоемоційний та психосоціальний розвиток дитини.

Незворотна втрата слуху є найбільш вродженою патологією ніж набутою у новонароджених, яку не можна діагностувати без спеціальної апаратури (Заболотный Д.И ., 2008). Вважається, що на 1000-чу новонароджених народжується одна дитина з глухотою та у трьох дітей має місце зниження слуху протягом перших трьох років життя. Доля недоношених новонароджених складає 5-10% від загально числа новонароджених. Цей контингент дітей є групою ризику з порушення слуху внаслідок впровадження новітніх технологій виходжування, тому діагностика порушень слуху у них має особливе значення.

Доцільність активної ранньої діагностики порушень слуху у дітей не викликає сумнівів. Перші два роки життя дитини вважаються найважливішими для розвитку зв'язків між слуховою і мовною зонами кори головного мозку, що і визначає можливість розвинення мови. Незворотне сенсоневральне порушення слуху, що діагностовано в ранньому віці, потребує раннього втручання. Саме проведення абілітації в ранньому віці дозволить дитині опанувати мовою і повноцінно інтегруватися в суспільство.

В літературі активно обговорюються питання про необхідність загального скринінгу слуху у новонароджених. Частина авторів вказують на те, що в групі недоношених дітей, які перебували в умовах відділень інтенсивної терапії, кількість негативних результатів скринінгу слуху більше, ніж у доношених новонароджених.

З метою зменшення частоти розвитку патології слуху у новонароджених необхідно дотримуватися рекомендацій, що включають в себе покриття інкубаторів з ковдрами, видалення шумного обладнання від навколишнього середовища інкубатора, реалізації тиха година, навчання персоналу для підвищення обізнаності та заохочення співробітників обмежити розмову у немовлят.

Встановлено, якщо слухові і тактильні еферентні системи дитини щодо зрілі для сприйняття м'яких зовнішніх впливів, зорова система глибоко недоношеної не готова для постнатальних навантажень; вважається доведеним шкідливий вплив надмірної освітленості на незрілий орган зору і можливі її зв'язку з подальшою ретинопатією (Яблонь О. С., 2008). Атмосферне повітря та природне освітлення призводить до розвитку ретинопатії недоношених. Ретинопатія недоношених розвивається у незрілого немовляти внаслідок порушення нормального утворення судин сітківки, яке в нормі завершується до 40 тижня внутрішньоутробного розвитку. Чим менше гестаційний вік дитини,

тим менше площа васкуляризованої сітківки, тобто у глибоконедоношених дітей виявляються великі аваскулярні зони. Наявність аваскулярних зон на периферії очного дна не є захворюванням, це лише свідчення можливості розвитку ретинопатії надалі (Hartnett ME., 2010, No V, 2011).

Частота виникнення ретинопатії недоношених за даними неонатальних центрів США в групах дітей з масою тіла при народженні від 501 до 1000 г коливається від 53 до 81% [M. Gianni, 2007]. За даними Московського НДІ очних хвороб ім. Гельмгольца, частота ретинопатії недоношених у дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні склала 73,7%. Важкі, що призвели до сліпоти форми ретинопатії недоношених, спостерігалися у 10-16% хворих (Бочкова Л.Г., 2010). Вплив освітлення на розвиток органу зору у недоношених дітей цілком відрізняється від такого в будь-який інший період життя. Фізичні та фізіологічні чинники регулюють кількість світлової енергії, що досягає сітківки недоношеної дитини. Що стосується першого, не дивлячись на те, що в багатьох відділеннях інтенсивної терапії новонароджених світло, як правило, горить яскраво і безперервно, існує тенденція використовувати більш низький рівень освітленості і впровадження циклових схем. Ранній вплив світла істотно не прискорює і не уповільнює нормальний розвиток зорових структур, і не є чинником розвитку ретинопатії недоношених. Однак, навколишнє освітлення відділень неонатальної інтенсивної терапії може бути причетне до деяких більш тонких візуальних наслідків щодо зорових функцій ока та затримки росту. Але, інші автори вважають, що у деяких недоношених дітей, особливо з дуже малою масою тіла, виникає ретинопатія недоношеності, або ретролентальна фіброплазія, при якій в сітківці розростаються аномальні кровоносні судини і рубцева тканина, і причиною захворювання є флуоресцентне освітлення в дитячих відділеннях і чистий кисень, що використовувався при виходжуванні недоношених. Чим менше вага дитини, тим вище ризик розвитку ретинопатії.

Особливої уваги заслуговують недоношені діти з гіпербілірубінемією, які потребують проведення фототерапії, а також підвищеної освітленості під час інтенсивної терапії. Знаходження недоношених дітей в яскраво освітленій палаті звернуло увагу дослідників на вплив світла на новонароджених, тим більше, що світло має багатопланові ефекти, включаючи вплив на біологічні ритми. Відмічено, що після курсу фототерапії у новонароджених знижувалася реакція і орієнтація на світлові і звукові подразники протягом багатьох днів після закінченого лікування. Однак не зрозуміло: цей ефект є по'язаним з довготривалим використанням полуди на очах, чи з самою фототерапією. Останні дослідження показали негативний ефект яскравого освітлення на ризик розвитку ретинопатії недоношених. Найбільш вразливими виявились діти з масою тіла до



1000 г (Но LY, 2011). Виявлені також і поведінкові порушення в групі дітей, які знаходяться в умовах яскравого освітлення.

З урахуванням вище викладеного, наголошується про необхідність дотримання світлового режиму: виключення світла в палатах новонароджених у нічний час та зниження освітленості в палатах інтенсивної терапії в нічний час для вироблення у дітей нормальних циркадних ритмів (день/ніч) з метою поліпшення нервово-психічного розвитку і посилення росту, використовувати під час фототерапії при гіпербілірубінемії волоконно-оптичні прилади, що виключають навантаження на очі. Рекомендується використовувати освітленість не більше 400 Lux в денний час і знижувати освітленість у палатах реанімації до 200 Lux у нічний час (Мостовой А.В., 2010). Під час проведення маніпуляцій та спостереження за пацієнтами необхідно використовувати індивідуальні джерела світла, які можна розмістити біля кожного інкубатора або реанімаційного столика. У цьому випадку всі інші діти не будуть піддаватися впливу яскравого світла, в той час як з одним з них буде працювати персонал. У денний час бажано запобігати попаданню прямих сонячних променів на дитину. Для цього рекомендується використовувати світлозахисні жалюзі на вікнах, індивідуальні накидки із щільної тканини на інкубатори та реанімаційні столики. Щоб зайвий раз не турбувати недоношену дитину, а також не припиняти спостереження за ним, слід проводити адекватний моніторинг. Для цього цілком достатньо використовувати простий пульсоксиметр.

На теперішній час у руках дитячих лікарів знаходяться сучасні об'єктивні діагностичні технології, такі як офтальмоскопія та аудіологічний скринінг. Дані неінвазивні методи дозволяють своєчасно діагностувати такі дефекти як ретинальні крововиливи, набряк сітківки та зорового нерву, а також природжену та ранню приглухуватість. Первинний офтальмологічний та аудіологічний скринінг дає найбільший позитивний результат. В першу чергу він може бути використаний під час обстеження новонароджених високої групи ризику (обтяжена спадковість, вроджені синдроми та діти з перинатальним пошкодженням нервової системи).

Можливість неінвазивного фізіологічного дослідження рецепторного відділу слухової системи в людини, починаючи з перших днів життя, з'явилася завдяки відкриттю отоакустичної емісії (ОАЕ) [Kemp, 1978]. В основі генерації ОАЕ лежить властивість електромотильності зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) – їх здатність змінювати свою довжину при акустичному або електричному впливі. В результаті цих скорочень виникає ОАЕ – слабкі звукові коливання, які можна зареєструвати в зовнішньому слуховому проході за допомогою високочутливого мікрофону.

Використання методу реєстрації ОАЕ у недоношених і доношених новонароджених дає можливість досліджувати рецепторний відділ слухової системи, починаючи з 25-26 тижнів від початку вагітності.

Своєю роботою Гарбарук Є.С. (2007) довів, що тільки у 44% недоношених дітей реєструються нормальні пороги стволотомозкових слухових викликаних потенціалів. На базі проведених досліджень були розроблені практичні рекомендації:

1. Аудіологічний скринінг у новонароджених з масою тіла менше 1500 г і/або рівнем білірубіну понад 240 мкмоль/л слід проводити з обов'язковим використанням двох методів - СВП (слухові викликані потенціали) і ЗВОАЕ (затримана отоакустичної емісія).

2. Аудіологічний скринінг недоношених дітей в клінічних умовах доцільно проводити безпосередньо перед випискою, оскільки відсутність ЗВОАЕ або підвищені пороги реєстрації СВП в неонатальному періоді можуть бути пов'язані з недостатньою зрілістю рецепторного відділу завитки, а також провідних шляхів і центральних відділів слухової системи.

3. Під час проведення аудіологічного скринінгу слід приділяти особливу увагу дітям з кістозною формою перивентрикулярної лейкомаляції, внутрішньошлуночковими крововиливи III-IV ступеня, бронхолегеневою дисплазією, вродженими вадами серця, ретинопатією недоношених III ступеня і більше, гіпербілірубінемією, а також після застосування ототоксичних препаратів, тривалої штучної вентиляції легенів.

4. З метою зниження ризику розвитку приглухуватості у немовлят при використанні ототоксичних препаратів необхідно дотримуватись сучасних рекомендацій по тактиці їх застосування.

Показаннями до проведення офтальмологічного огляду/скринінгу новонароджених дітей є фактори, що визначають високий ступінь ризику для зорового аналізатора плода і дитини:

Демографічні:

- вік матері нижче 16 або старше 35 років;
- родовід обтяжена спадковими хворобами очей;
- обтяжений акушерський анамнез (безпліддя, самовільні викидні, мертвонародження, загибель новонароджених дітей, наявність дітей з вадами розвитку, психоневрологічними дефектами та ін.).

Материнські:

- хронічний алкоголізм;
- наркоманія;
- куріння;
- прийом лікарських засобів під час вагітності;

– хвороби серцево-судинної системи, органів дихання, хвороби крові, пухлини;

– прееклампсія.

Плодо-материнські:

– сенсibiliзація за Rh-фактором, АВО і пр.;

– вроджені інфекції (краснуха, герпес, цитомегалія, сифіліс);

– вагітні, які зазнали іонізуючої радіації;

– народжені в результаті екстракорпорального запліднення і пересадки ембріона; затримка внутрішньоутробного розвитку.

Плацентарні:

– порушення фето-плацентарного кровообігу;

– фето-плацентарна недостатність;

– передлежання плаценти, її відшарування, маткові кровотечі під

– час вагітності;

– передчасне вилиття навколоплідних вод (за 24 години до початку пологів);

– багатоводдя.

Родові:

– диспропорція розмірів тазу матері і голівки плоду;

– передчасні пологи;

– запізнiлі пологи (на 2 і більше тижнів);

– затяжні пологи: перші - більше 24 год, другі і подальші - більше 12 год;

– випадання пуповини, коротка пуповина, обвивання пуповини навколо ший дитини;

– кесарів розтин.

Неонатальні:

– діти, що народилися раніше 37 чи пізніше 42 тижні вагітності;

– діти з масою тіла менше 2500 г і вище 4000 г;

– діти, довжина тіла яких при народженні менше 44 см;

– діти, які мали показання в момент народження або пізніше до інтенсивної терапії та реанімації;

– діти з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині від 0 до 4 балів;

– діти при наявності бронхолегеневої дисплазії, респіраторного дистрес-синдрому, трахеобронхіту, внутрішньоутробної пневмонії;

– діти при наявності перинатального ураження ЦНС (перівентрікулярна лейкомаляція, внутрішньошлуночкових, субепендімальних крововиливів, набряку головного мозку);

- діти з внутрішньоутробною інфекцією;
- діти при наявності черепно-лицевих вроджених вад розвитку;
- діти при наявності хромосомних хвороб; о діти, народжені в результаті екстракорпорального запліднення.

Про ефективність офтальмологічних огляді свідчить статистика, що репрезентована співробітниками відділення ФДУ "Науковий центр акушерства, гінекології та перінатології ім. Академіка В.І.Кулакова Росмедтехнологій" (Москва). Було обстежено 1400 очей у 700 новонароджених дітей, у 62,4% обстежених новонароджених виявлено патологія очей. Однак до моменту виписки зі стаціонару (до 7-21-го дня життя) велика частина виявлених змін зазнала мимовільного регресу: зникли крововиливи під шкіру повік, під кон'юнктиву, ретинальні геморагії, після лікування зникли прояви кон'юнктивіту новонароджених, зникли патологічні зміни судин сітківки, набряк її та диска зорового нерва.

Американська Академія Педіатрії та Американська Академія Офтальмології нещодавно видали переглянуті стандарти по скринінгу ретинопатії недоношених (2006). Стандарти в даний час рекомендують проводити скринінг всіх немовлят, що народилися до 32 тижнів внутрішньоутробного розвитку або з вагою менше 1500 г. Скринінг рекомендується також для окремих немовлят, що народилися в строк більше 32 тижнів внутрішньоутробного розвитку або з вагою від 1500 до 2000 г і нестабільним клінічним перебігом, а також для тих, у кого є ознаки високого ризику розвитку ретинопатії.

Профілактика ретинопатії недоношених полягає в наступних заходах:

1. Забезпечення прегравідарного здоров'я жінки, майбутньої матері;
2. Профілактика передчасних пологів, вродженої інфекції;
3. Профілактика асфіксії плоду і новонародженого, синдрому дихальних розладів;
4. Своєчасна госпіталізація недоношених дітей в спеціалізовані офтальмологічні відділення.

Активний скринінг є єдиною можливістю під час поставити діагноз і своєчасно провести лікування ретинопатії новонароджених, так як дане захворювання не має специфічних зовнішніх клінічних проявів.

Діти з ретинопатією потребують довічного спостереженні лікаря-офтальмолога поліклінічних організацій, консультативних кабінетів «Центрів дитячої офтальмології».

Визначення поширеності захворювання в дитячій популяції, виявлення несприятливих факторів, що найбільш часто призводять до народження дітей з приглухуватістю або здатних викликати зниження слуху, особливо в ранньому

віці, дозволяють провести ефективні профілактичні заходи для запобігання даної патології. Основним профілактичним заходом щодо попередження розвитку глухоти та приглухуватості є масове обстеження дітей.

Отже, на теперішній час скринінг-діагностики повинні увійти в існуючий традиційний стандарт обстеження новонароджених. Найбільш доцільне впровадження офтальмологічного та аудіологічного скринінга в регіональних перинатальних центрах, де концентруються новонароджені групи високого ризику. Успіх цих програм бути визначатися за наявністю тісного співробітництва та спадкоємності у роботі неонатолога, дитячого офтальмолога та сурдолога.

Емоційна підтримка батьків – також один з найбільш важливих аспектів в проблемі виходжування новонароджених дітей. Необхідно створити всі умови, щоб батьки могли, по можливості більше перебувати зі своїми дітьми.

## **БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

**Сорока Ю.А.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Бронхообструктивный синдром (БОС) в практике врача — педиатра встречается довольно часто. Особенно это касается раннего детского возраста. Нередко бронхиальная обструкция может быть первым проявлением различных заболеваний органов дыхания и зачастую определяет как тяжесть течения основного заболевания, так и его прогноз. Во многих случаях патология легких, проявляющаяся бронхиальной обструкцией, своими корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском возрасте и в зрелом возрасте является одной из причин нетрудоспособности и инвалидности. В связи с этим считаем важным как можно раньше диагностировать заболевание, приведшее к обструктивным нарушениям в дыхательных путях. Именно такой подход позволит осуществить рациональную терапию и проводить профилактические мероприятия.

**Определение.** БОС - это клинический собирательный симптомокомплекс (или термин), связанный с нарушением бронхиальной проходимости. Хотя БОС является ведущим в клинической картине заболевания и определяющим степень его тяжести, однако на роль диагноза он претендовать не должен и не может. БОС встречается в клинической картине различных инфекционных и неинфекционных, врожденных (наследственных) и приобретенных, аллергических и неаллергических заболеваний детского возраста. Причиной обструкции дыхательных путей у детей могут быть различные опухолевые образования как вне, так и внутри бронхов. Часто БОС обусловлен инородными телами различного происхождения. Вместе с тем, независимо от причины остро развившегося БОС, первые клинические проявления его во многом идентичны. Основными признаками БОС у детей являются:

Клинические:

- одышка (экспираторная, инспираторная, смешанная);
- эмфизематозное вздутие грудной клетки;
- коробочный перкуторный звук над легкими;
- аускультативно ослабленное дыхание;
- сухие свистящие (у грудных детей - влажные) рассеянные хрипы.

Рентгенологические:

- повышенная прозрачность ткани легких;
- горизонтальное положение ребер;
- низкое расположение диафрагмы.

**Распространенность.** Статистических данных о частоте встречаемости БОС у детей при пульмонологической патологии нет. Однако четко известно, что достаточно высока встречаемость БОС у детей до 3 лет и, особенно, среди проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

Частота развития БОС у детей раннего возраста на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей составляет по данным различных авторов до 50%. В эту группу входят дети с высоким индексом инфекционной заболеваемости.

Среди факторов риска развития бронхиальной обструкции у детей, кроме неблагоприятного состояния окружающей внешней среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и т.п.) следует отметить:

- наследственную предрасположенность к атопии;
- наследственную и врожденную патологию бронхолегочной системы;
- курение (для маленьких детей - пассивное);
- гиперреактивность дыхательных путей;
- широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей.

Следует обратить внимание на пассивное курение в семьях, где не соблюдаются соответствующие гигиенические нормы. Табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс.

Из предрасполагающих факторов риска развития БОС относятся:

- анатомо-физиологические особенности дыхательной системы детей раннего возраста;
- перинатальная патология;
- гиперплазия тимуса;
- гипотрофия;
- рахит;
- раннее искусственное вскармливание.

Важно иметь в виду, что факторы риска развития бронхиальной обструкции как более значимые, так и менее существенные во многом перекрещиваются и поддерживают друг друга.

**Этиология.** Наиболее частыми причинами развития БОС у детей первых трех лет жизни являются респираторные инфекции и аллергия. В общей популяции детей по данным О.И. Ласицы (2004 г.) с использованием международной методики 18AAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) бронхиальная обструкция встречается у 29,2% детей. Респираторные инфекции являются самой частой причиной развития БОС у детей раннего возраста. Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической

картине имеет место той или иной степени выраженности бронхиальная обструкция. В тоже время течение БОС на фоне ОРВИ может маскировать проявления основного заболевания. По данным литературы у детей первых 3 лет жизни бронхиальная астма (БА) может протекать под маской ОРВИ с БОС в 30-50% случаев.

Основной причиной ОРВИ с признаками бронхиальной обструкции являются респираторно-синцитиальная инфекция и парагрипп типа 3. В последние годы в развитии респираторных заболеваний с бронхиальной обструкцией выросла роль внутриклеточной инфекции: хламидий, микоплазмы, цитомегаловируса, вируса простого герпеса (Юлиш Е.И. с соавт.).

Из других причин развития БОС у детей следует отметить: врожденную и наследственную патологию органов дыхания, пороки развития бронхов, респираторный дистресс-синдром, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные пороки сердца, бронхопульмональную дисплазию, аспирацию инородных тел, гастроэзофагальный рефлюкс, миграцию круглых гельминтов, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, опухоли.

**Патогенез.** По данным экспертов ВОЗ обструкцию дыхательных путей следует рассматривать как сужение или окклюзию бронхов. Происхождение обструкции бронхов напрямую связано с причиной заболевания, при котором она сформировалась. В генезе БОС лежат самые различные патогенетические механизмы. Это может быть результатом скопления секретируемого материала в просвете бронхов, вязкость секрета, утолщение и отек стенок бронхов, бронхоспазм, уменьшение силы ретракции легких во время выдоха, мукоцилиарная недостаточность, компрессия дыхательных путей, облитерация бронхов, попадание в дыхательные пути инородных тел.

Клинически БОС проявляется шумным дыханием со свистящим выдохом и дистанционными хрипами. Свистящее дыхание у детей раннего возраста в настоящее время принято называть wheezing. Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях (трахеи, бронхах), так и с быстрыми осцилляциями просвета долевых и сегментарных бронхов. При этом происходит повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдавление бронхов и их вибрация, а конечным результатом является возникновение свистящих хрипов. Подобный механизм колебания просвета мелких бронхов обуславливает возникновение музыкальных хрипов.

Некоторыми авторами поддерживается гипотеза о защитной роли БОС как препятствующего попаданию инфекции в респираторные отделы легких и способствующего лучшему очищению бронхиального дерева.



Основными патофизиологическими механизмами формирования БОС являются:

- воспаление в бронхах;
- гиперкриния;
- дискриния;
- мукоцилиарная недостаточность;
- дефект местного иммунитета;
- бронхоспазм;
- окклюзия бронхов;
- сдавление бронхов.
- ремоделирование бронхиального дерева.

Воспаление может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, механическими (или ирритационными) и нейрогенными воздействиями.

Как выше упоминалось, причиной инфекционного воспаления, протекающего с бронхиальной обструкцией, являются респираторные вирусы и, в первую очередь, РС-инфекция и парагрипп. При этом происходит отек и утолщение слизистой оболочки бронхов, дистофия эпителия, слущивание бронхиального эпителия, в мельчайших бронхах и бронхиолах, напротив, происходит гиперплазия эпителия. Вовлечение в патологический процесс бронхиол клинически проявляется бронхиолитом. Инфекционный воспалительный процесс в бронхах, особенно, при аденовирусной инфекции, сопровождается выраженным экссудативным компонентом со слизистыми наложениями на эпителий, его разрыхлением и отторжением. Бронхиальный секрет при этом бывает густым и вязким. Вязкий секрет приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застою бронхиального содержимого.

Отек, гиперплазия слизистой бронхов, угнетение мукоцилиарной активности, сопровождающие инфекционный воспалительный процесс в бронхах, приводят к развитию бронхиальной обструкции и, в конечном результате, к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких.

В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют интерлейкины (ИЛ-4 и ИЛ-5). ИЛ-4 является основным цитокином, обеспечивающим переключение В-лимфоцита на синтез Ig E. Под влиянием ИЛ-4 В-лимфоцит превращается в зрелый иммуноцит и продуцирует преимущественно Ig E, усиливается пролиферация базофилов и тучных клеток. ИЛ-5 избирательно активизирует эозинофилы. Активированные воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы) поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей своими биологически активными веществами (гистамин, серотонин и др.).

В патогенезе аллергического воспаления определенную роль играют эйкозаноиды (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны), которые продуцируются при метаболизме арахидоновой кислоты. Активация метаболизма последней происходит в условиях обострения аллергического процесса. Указанные выше медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены и др.) усиливают проницаемость сосудов, вызывают отек слизистой бронхов, способствуют повышенной секреции вязкой слизи, вызывают бронхоспазм, что клинически характеризуется бронхиальной обструкцией.

БОС как инфекционного, так и аллергического воспалительного происхождения всегда протекает тяжелее у лиц с гиперреактивностью бронхов и проявлениями атопии.

Бронхоспазм является одной из основных причин БОС у детей старшего возраста. Дети раннего возраста в силу слабого развития гладкой мускулатуры бронхов клинически типичного бронхоспазма не дают.

На сегодняшний день изучено несколько механизмов бронхоспазма, клинически проявляющегося БОС. Известно, что холинергическая регуляция просвета бронхов осуществляется непосредственным воздействием на рецепторы гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Но гладкие мышцы имеют не только холинергические рецепторы, но и Н-гистаминовые рецепторы, бета-2-адренорецепторы, а также рецепторы нейропептидов.

Активация холинергических нервных окончаний приводит к увеличению продукции ацетилхолина и к повышению концентрации гуанилатциклазы, которая, в свою очередь, способствует поступлению ионов кальция внутрь клеток гладкой мускулатуры, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию. М-холинорецепторы у грудных детей развиты достаточно хорошо, что, с одной стороны, определяет особенности течения заболеваний с БОС у детей первых лет жизни (склонность к развитию обструкции, продукция очень вязкого бронхиального секрета), а, с другой стороны, объясняет выраженный бронхолитический эффект М-холинолитиков у этой группы детей.

Не менее известно также, что стимуляция бета-2-адренорецепторов уменьшает проявления бронхоспазма. Однако наследственно обусловленный дефицит аденилатциклазы снижает чувствительность адренорецепторов к адреномиметикам, что встречается у больных астмой. Кроме того, некоторые исследователи указывают на функциональную незрелость бета-2-адренорецепторов у детей первых месяцев жизни.

В настоящее время помимо классических холинергических и адренергических механизмов иннервации дыхательных путей, описан и, вполне оправдано, привлекает к себе неадренергический нехолинергический (НАНХ) путь нервной регуляции просвета бронхов. НАНХ-волокна выделяют

нейропептидазы: субстанция Р (SP), нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Указанные нейропептидазы имеют определенное отношение к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, активации воспалительных клеток. Так инфекционные агенты, аллергены или поллютанты, помимо вагусобусловленной реакции (бронхоконстрикции), стимулируют сенсорные нервы и соответственно выброс SP, усиливающей бронхоспазм. В то же время VIP обладает выраженным бронходилатирующим действием.

Окклюзия дыхательных путей ребенка, кроме вышеоговоренных причин, может быть обусловлена: инородным телом бронха; аспирацией желудочного содержимого при рефлюксной болезни, ахалазией пищевода, диафрагмальной грыжей, трахеопищеводным свищем, поражением ЦНС различной этиологии; аномалией развития бронхиального дерева; редко эндобронхиальной опухолью.

Нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано сдавлением дыхательных путей: тимомегалией, увеличением внутригрудных лимфатических узлов, опухолью.

Таким образом, причины и патогенетические механизмы развития БОС могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей, от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей. Не последнюю роль играет преморбидный фон в развитии и течении бронхиальной обструкции. Важной особенностью формирования БОС у детей первых лет жизни является преобладание воспалительного отека и гиперсекреции над спазмом гладкой мускулатуры бронхов, что необходимо учитывать при составлении программы лечения.

**Классификация.** Учитывая многообразие причин самого БОС и множество разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний, при которых одним из ведущих симптомов в клинической картине является бронхиальная обструкция, этиопатогенетической классификации составить не представляется возможным.

Предложена классификация по заболеваниям органов и систем, сопровождающихся БОС (Зайцева О.В. 2005 г.) в практическом отношении недостаточно удобна. Гораздо большее практическое значение имеет классификация по этиологическому принципу, предложенная Ласицей О.И. с соавт. (2001г., 2004 г.).

С практической точки зрения заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, можно сгруппировать с учетом связи с ведущими патогенетическими механизмами;

**связь с аллергией:**

- бронхиальная астма;

- аллергическая реакция на медикаменты;
- аллергический бронхит;
- поллиноз;
- синдром Леффлера;
- связь с инфекцией:**
- острый обструктивный бронхит;
- ОРВИ;
- хронический бронхит;
- рецидивирующий бронхит;
- бронхит, связанный с перенесенным коклюшем;
- пневмония;
- бронхиолит;
- облитерирующий бронхиолит;
- бронхоэктазии;
- связь с наследственной и врожденной патологией:**
- муковисцидоз;
- дефицит альфа-1-антитрипсина;
- первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера);
- синдром баллонизирующих бронхоэктазов (синдром Вильямса-Кэмпбелла);
- лобарная эмфизема;
- легочный гемосидероз;
- идиопатический фиброзирующий альвеолит;
- первичные иммунодефицитные состояния;
- врожденные пороки сердца;
- рефлюксная болезнь;
- миопатия;
- пороки развития бронхов;
- связь с патологией периода новорожденности:**
- синдром дыхательных расстройств;
- аспирационный синдром;
- аспирационная пневмония;
- трахеопищеводный свищ;
- диафрагмальная грыжа;
- перинатальная энцефалопатия;
- врожденный стридор;
- связь с другими заболеваниями:**
- инородные тела дыхательных путей;
- тимомегалия;
- увеличение внутригрудных лимфатических узлов;
- опухоли дыхательной системы.

**Клиника.** О клинической картине БОС упоминалось выше. Классическая клиническая картина характеризуется удлинённым выдохом, свистящим

(wheezing) шумным дыханием, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. У маленьких детей одышка может носить смешанный характер с преобладанием выдоха или вдоха. Присоединяется малопродуктивный кашель. Развивается эмфизема легких. Перкуторно над легкими коробочный звук. Масса дистанционных хрипов. При непосредственной аускультации легких хрипов, как правило, еще больше. Иногда дыхание может быть ослабленное. Хрипы в легких преимущественно сухие свистящие. Однако, чем меньше ребенок, тем больше выслушивается разнокалиберных влажных хрипов.

При тщательно собранном анамнезе и объективном обследовании ребенка клиническая картина значительно дополнится, прежде всего, симптомами того заболевания, при котором развился БОС.

Обычно диагностика БОС у детей всех возрастных групп затруднений не вызывает. Диагноз ставится на основании клинико-анамнестических данных, результатов физикального и функционального обследования. У детей старше 5 лет в диагностике поможет изучение функции внешнего дыхания и пиковой скорости выдоха.

В плане обследования ребенка с целью установления заболевания, протекающего с БОС, необходимо обратить внимание на анамнез жизни ребенка, семейный анамнез, уточнить возможность наличия бронхиальной обструкции у ребенка в прошлом.

Таблица №1

Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома аллергического и инфекционного генеза (Ласица О.И., Ласица Т.С.).

ПРИЗНАКИ	ИНФЕКЦИЯ	АЛЛЕРГИЯ
Эпидемиология	Контакт с больным ОРВИ	Контакт с бытовыми, пылевыми и другими аллергенами
Наследственность	Не отягощена	Наследственная предрасположенность к атопии
Клиника	Повышение температуры, интоксикация и другие признаки инфекционного процесса	Температура нормальная, интоксикация отсутствует
Стойкость клинических признаков БОС (кашель, wheezing) тимпанит, сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы)	Характерна цикличность патологического процесса	Типична лабильность клинических признаков в течение суток и в динамике наблюдения
Адаптация к бронхообструкции	Выражена дыхательная недостаточность	Достаточная адаптация к БОС

Длительность БОС	Чаще 1-2 недели	Очень неопределенная, зависит от экспозиции и элиминации аллергена
Рецидивы	Редко, за исключением случаев персистенции вируса	Очень характерны
Иммунофлюоресцентное исследование носоглоточных смывов	Находят антигены вирусов RS, парагриппа, аденовируса и др.	Чаще негативные
Рост титра антител к вирусам в реакциях РСК, РИГА	Характерен	Не характерен
Иммунологическое Исследование	Может быть снижение клеточного иммунитета, повышение ЦИК	Повышение Ig E, может быть снижение Ig A, ЦИК чаще в норме
Эозинофилия	Не типична	Очень характерна
Кожные пробы с бытовыми и другими атопическими аллергенами	Негативны	Позитивны
Сенсибилизация к атопическим аллергенам в пробах in vitro	Отсутствует	Присутствует
Бронхиальная гиперчувствительность		Типична
Инвазия глистами	Как в популяции	Бывает чаще

Впервые выявленный БОС легкого течения, развившийся на фоне ОРВИ, не требует проведения дополнительных методов обследования.

В случаях затяжного или рецидивирующего течения БОС в план обследования необходимо включить:

1. клинический анализ крови;
2. изучение Ig E, Ig A;
3. серологические тесты на наличие хламидий, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической инфекций;
4. серологические тесты на гельминты (аскаридоз, токсокароз);
5. бронхография органов грудной клетки;
6. проведение бронхоскопии, особенно при предположении об инородном теле бронхов;
7. компьютерная томография - по показаниям.

Случаи бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, все случаи тяжелого течения БОС не зависимо от возраста требуют обязательной госпитализации.

**Диагностика** заболевания, на фоне которого развился БОС или которое впервые проявилось бронхиальной обструкцией, особенно затруднительно у детей первых лет жизни.

Из большого числа заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией, наиболее частыми у детей раннего возраста являются острый обструктивный бронхит и бронхиальная астма (БА). Поэтому, прежде всего, необходимо провести дифференциальную диагностику между БОС инфекционного и аллергического происхождения (см. таблицу № 1).

Наблюдения из клинической практики свидетельствуют о том, что в случаях развития БОС у детей первых 3-х месяцев жизни, то в первую очередь в плане дифференциальной диагностики необходимо иметь в виду наследственную и врожденную патологию бронхолегочной системы. В возрасте от 3-х месяцев и до 1 года - велика вероятность БА. У детей старше года наиболее частой причиной БОС является БА.

Если доказано, что БОС у ребенка имеет аллергическую природу, то в подавляющем большинстве случаев, речь несомненно идет о БА.

Зачастую БОС неинфекционного происхождения у детей раннего возраста может протекать с субфебрильной лихорадкой, что затрудняет диагностику основного заболевания и дети не обосновано могут получать ряд медикаментов. Встречаются ошибки в диагностике инородных тел дыхательных путей, особенно в тех случаях, когда поверхностно собран и недостаточно проанализирован анамнез.

Наблюдение за детьми раннего возраста с клиническими проявлениями бронхообструкции позволяет говорить о частых диагностических ошибках. Так, несмотря на многократно рецидивирующий характер бронхообструкции, в т.ч. на фоне атопии, большинство детей направляется в стационар с диагнозом обструктивный бронхит, который более чем в 50% случаев, в дальнейшем трактуется как бронхиальная астма.

**Лечение.** БОС должно быть направлено на ликвидацию причины заболевания, приведшего к развитию обструкции. Однако далеко не всегда удается сразу установить причину БОС. Бронхиальная обструкция является ургентным состоянием и требует оказания неотложной помощи. Для улучшения проходимости дыхательных путей используется бронхолитическая терапия. Препаратами выбора являются бета-2-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин). Эффект от их применения наступает через 5-10 мин. Назначать их следует 3-4 раза в сутки. Для детей доставка препарата проводится с помощью бебихалера, спейсера или волюматика. Разовая доза сальбутамола (вентолина) для ингаляций через спейсер для детей старше 2-х лет составляет 100-200 мкг. При использовании небулайзера -

разовая доза вентолина в небулах (пластиковые ампулы по 2,5 мл, содержащие 2,5 мг сальбутамола) для детей до 5 лет 0,1 мл/кг массы тела, старше 5 лет - по 2,5 мл на одну ингаляцию. Ласица О.И. (2004г.) детям до 2-х лет через небулайзер рекомендует дозу сальбутамола 250 мкг. В первый час лечения при тяжелом приступе удушья можно провести три ингаляции через спейсер или небулайзер в той же дозе через каждые 20 минут. Препараты типа сальбутамола для длительной терапии не применяются, т.к. вызывают усиление гиперреактивности бронхов и снижение чувствительности к бета-2- агонисту. Необходимо иметь в виду, что клиническая эффективность применения сальбутамола путем небулизации у детей в возрасте до 18 месяцев не установлена.

Возможно также применение антихолинергических препаратов - ипратропиума бромида (атровента). Их бронходилатирующий эффект наступает через 15-20 мин. после ингаляции. Через спейсер однократно ингалируют 2 дозы (40 мкг) препарата; через небулайзер- детям до года 10 капель на ингаляцию, старшим-20 капель (до 250 мкг) 3 раза в сутки.

Из других бронхоспазмолитиков следует отметить беротек (фенотерол гидробромид) и комбинированный препарат - беродуал (0,05 мг фенотерола гидробромид + 0,02 мг ипратропиума бромида в одной дозе).

Беротек - ингаляционная форма через спейсер по 100 мкг×3 раза в сутки. Через небулайзер детям старше 12 лет по 0,5 мл беротека на одну ингаляцию (10 капель составляют 0,5 мг фенотерола); детям 6-12 лет по 0,25-0,5 мл одномоментно; детям до 6 лет 0,05 мг/кг (т.е. одна капля на кг массы тела). Кратность до 3-х раз в сутки.

Беродуал по 1 дозе аэрозоля через спейсер 3 раза в сутки. Через небулайзер детям до 6 лет - 10 капель на одну ингаляцию, старше 6 лет - 10-20 капель на одну ингаляцию.

При тяжелом течение БОС, особенно у детей с проявлениями атопии или ранее получавшие ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС), рекомендуется применять как топические, так и системные глюкокортикостероиды (ГК). ИКС целесообразно назначать через 15-20 минут после ингаляции бронхолитика коротким курсом (1-2 недели). Эффективным и безопасным из ИКС является Пульмикорт (будесонид) через небулайзер в дозе 0,25 – 0,5 мг/сут. для детей старше 6 мес. Показано также применение фликсотиде детям от 1 года до 4-х лет с помощью спейсера по 100 мкг. 2 раза в сутки, детям старше 4-х лет- через небулайзер по 1 мг. 2 раза в сутки.

Системные ГК при необходимости применяют не более 3-5 дней в дозе 1-2 мг/кг в сутки.



Для улучшения дренажной функции бронхов детям назначают отхаркивающие и муколитические препараты, массаж, постуральный дренаж, дыхательную гимнастику. В качестве муколитических средств назначают препараты амброксола: амбробене, лазолван, амброгексал и др. Амброксол назначают детям до 7,5-15 мг/2,5-5 мл 2-3 раза в сутки в виде сиропа или для ингаляций.

В качестве муколитика также можно использовать АЦЦ, флуимуцил. Для детей раннего возраста по 50-100 мг 3 раза в сутки.

Применение при БОС антигистаминных препаратов, особенно первого поколения (фенистил, фенкарол, перитол, супрастин и др.) не рекомендуется, т.к. они нарушают мукоцилиарный клиренс. При необходимости детям - атопикам назначают 1 раз в сутки антигистаминные препараты преимущественно последнего поколения.

При остром обструктивном бронхите или бронхиолите назначают противовирусные препараты (интерферон, виферон и др.). Антибиотики назначаются только при наличии бактериальных очагов инфекции.

Таким образом, важность проблемы БОС, особенно для детей раннего возраста, сомнений не вызывает. Актуальным вопросом остается дифференциальная диагностика заболеваний, проявляющихся впервые бронхиальной обструкцией. Это, в первую очередь, касается бронхиальной астмы, наследственной и врожденной патологии органов дыхания.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**

**Сухарева Г. Э.**

***ГУ « Крымский государственный медицинский университет  
имени С. И. Георгиевского »***

Опухоли сердца у детей до последнего времени представляли собой малоизученную область детской кардиологии, что объясняется редкостью данной патологии, особенно в детском возрасте, ее чрезвычайно полиморфной клинической картиной и сложностью прижизненной диагностики. В течение длительного времени опухоли сердца выявлялись преимущественно на аутопсиях или как случайная находка при кардиохирургических вмешательствах. По мере накопления клинического опыта и внедрения в практику новых диагностических методов исследования, особенно неинвазивных (ЭхоКГ, КТ, МРТ и др.), появилась возможность прижизненного выявления этой патологии. По некоторым данным, в последние 15 лет частота регистрации опухолей сердца увеличилась в 15 раз.

Учение об опухолях сердца претерпело значительную эволюцию от первоначального отрицания самой возможности неопластического процесса в этом органе человека (XIII в.) через описание отдельных секционных наблюдений анатомии в дальнейшем (XVI – XIX вв.) до прижизненной диагностики и успешного хирургического лечения в ряде случаев (в настоящее время). В течение многих веков первичные новообразования сердца считались крайне редкой патологией. Такой принцип исключительности наводил на мысль, что у этого органа есть уникальная способность самозащиты от тогда еще не объяснимых факторов возникновения и развития опухолевых новообразований. Это подытожил De Senac (1783) словами «Сердце – благороднейший орган, который не может поражаться неоплазмой». Первое упоминание об опухоли сердца относится к 1559 г., когда M.R.Columbus при вскрытии трупа кардинала Gambrega обнаружил «опухолевидный внутрисердечный полип в левом желудочке сердца и описал свою находку в книге «De Anatomica» (Paris, 1562). Далее последовали работы M.Malpighi «Dissertation de polypo cordis» (1666) и Zollicofernus «De Polypo Cordis» (1685). В 1700 г. T.Bonet, а в 1762 г. - D.Morgagni описали опухоли в правых камерах сердца. В 1809 Von Burns впервые описал миксому левого предсердия, а в 1862 году немецкий патолог F.von Recklinghausen опубликовал оригинальное сообщение об опухоли сердца, которую он назвал рабдомиомой.

Считалось, что редкость развития сердечных неоплазм объясняется особенностями метаболизма миокарда, кровотоком внутри сердца и ограниченностью числа лимфатических сосудов сердца. Кроме того, в ответ на

повреждение в сердце происходят дегенеративные изменения, а не регенерация. Известно множество клинических, хирургических и гистологических классификаций опухолей сердца, однако «... любая классификация является не полной и действует как мост между полным незнанием и абсолютным пониманием...» (J. Goodwin 1961 г.). Всеобщая номенклатура опухолей человека, изданная в 1959 году ВОЗ, послужила основанием для создания органных классификаций неоплазм. Однако до сих пор не создана классификация, которая удовлетворяла бы и клиницистов и патологоанатомов. По классификации, предложенной В.А.Жмуром в 1959 году с учетом клинко-анатомических особенностей, опухоли сердца подразделяют по локализации процесса на: 1) эндокардиальные 2) миокардиальные 3) перикардиальные. В повседневной клинической практике большинство специалистов придерживаются подразделения на первичные и вторичные новообразования. Из зарубежных классификаций наибольший интерес представляет классификация, разработанная в 1987 году американскими кардиохирургами I.R.Dein, W.A.Frist из Кардиохирургического центра при Стэнфордском университете, в которой все опухоли сердца разделены на 3 категории:

1. Миксомы сердца с локализацией в правых и левых отделах сердца
2. Доброкачественные немиксоматозные опухоли сердца
3. Злокачественные новообразования сердца: 1) первичные 2) вторичные

Данная классификация объективна в клиническом аспекте и поэтому наиболее часто используется кардиохирургами и онкологами всего мира. В Советском Союзе в 1988 году Б. В. Петровский предложил классификацию первичных опухолей сердца в зависимости от вида опухоли и частоты встречаемости. В 2000 году Л. А. Бокерия совместно с В. Э. Кавсадзе и др. создали клинко-гистогенетическую классификацию новообразований сердца у новорожденных, детей и подростков с приложением перечня сопутствующих клинических признаков и синдромов, а также сопряженных заболеваний. Данная классификация заняла достойное место в детской кардиологии.

Около 75% всех первичных опухолей по своему гистологическому строению являются доброкачественными, остальные 25% – злокачественными. В детском возрасте на долю доброкачественных опухолей приходится 90% первичных новообразований. Среди первичных доброкачественных опухолей наиболее часто выявляются миксомы, которые доминируют у взрослых пациентов. У детей преобладают другие доброкачественные опухоли сердца, которые могут содержать клетки мышечной ткани (рабдомиомы), соединительной ткани (фибромы), ткани зародышевого происхождения (тератомы). Фибромы и рабдомиомы, как правило, растут в толще сердечной мышцы. С перикардом обычно связывают развитие других доброкачественных

опухолей – липом и тератом, там же, в перикарде, могут образовываться кисты. У детей первого года жизни более 75% доброкачественных опухолей составляют тератомы и рабдомиомы. В возрасте от года до 15 лет почти 80% случаев приходится на рабдомиомы, фибромы и миомы. Первичные злокачественные опухоли у детей встречаются редко (около 8-10%) и представлены тератобластомами, рабдомиосаркомами и фибросаркомами. Еще реже встречаются гемангиома, опухоль волокон Пуркинье, мезотелиома атриовентрикулярного узла, липома (от 1 до 4%) Вторичные злокачественные новообразования сердца встречаются в 10-40 раз чаще, чем первичные. Метастазирование в сердце или прорастание опухоли в миокард и перикард чаще всего наблюдаются при раке легкого, пищевода, молочной или щитовидной железы, а также при меланоме, лимфомах, лимфогранулематозе.

Однако нужно отметить условность данной классификации, так как почти все первичные опухоли по локализации и гемодинамике являются «злокачественными» и могут приводить к летальному исходу.

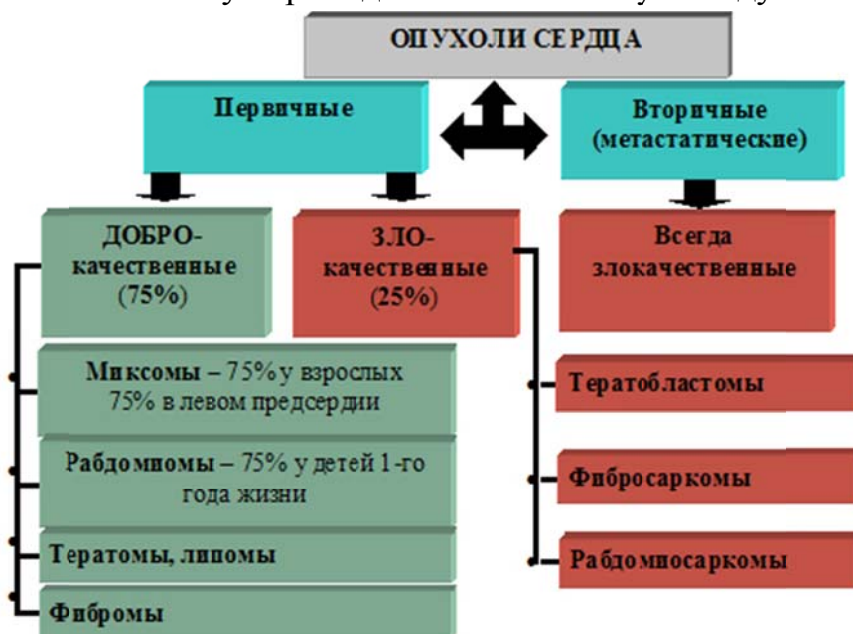


Рис. 1. Классификация опухолей сердца

Частота различных опухолей у детей (Шарыкин А.С.) в %:

Рабдомиома	63,0
Фиброма	18,9
Миксома	3,9
Гемангиома	3,9
Тератома	3,3
Опухоль клеток Пуркинье	2,2
Липома	1,1
Злокачественные опухоли	7,0

По локализации различают эндокардиальные, миокардиальные и внутривертикальные опухоли. Большинство эндокардиальных опухолей располагаются в левом предсердии (в 75% случаев). Довольно часто они обнаруживаются на межпредсердной перегородке в области овального окна и реже – на клапанах сердца.

Наиболее типичной миокардиальной опухолью считается рабдомиома (20% всех доброкачественных опухолей). Чаще (50-90%) у детей она представляет собой множественные узлы различной величины, которые могут располагаться в любом отделе сердца. Типичной локализацией является МЖП, ВТЛЖ, стенки желудочков, реже – предсердий. Изредка рабдомиомы располагаются в области верхушки сердца. В половине случаев они имеют внутривертикальный характер роста и могут занимать от 25 до 80% объема камер сердца и препятствовать нормальному кровотоку. Рабдомиомы сердца обычно не имеют тенденции к озлокачествлению, хотя описаны единичные случаи малигнизации рабдомиом в рабдомиосаркому. Замечено, что рабдомиомы сердца достигают своих максимальных величин к моменту рождения, а затем постепенно регрессируют в размере. Большинство из них исчезает практически бесследно. Возможно, что регресс связан с развитием кальцификации опухоли. Среди эндокардиальных опухолей могут также встречаться фибромы, липомы, ангиомы, фибросаркомы и др. Внутривертикальные опухоли считаются самыми редкими. Среди них встречаются фибромы, ангиомы, миомы, тератомы, липомы, саркомы и мезотелиомы.

Новообразования сердца могут встречаться в любом возрасте. Уже с 16-20 недели внутриутробного развития они могут быть обнаружены с помощью ЭхоКГ. В настоящее время удельный вес пренатальных диагнозов составляет 21-27%. А в постнатальном периоде большинство опухолей (72-77%) диагностируют в возрасте до 1 года, что свидетельствует в пользу их врожденного характера. Установлено, что опухоль быстро увеличивается во второй половине беременности и достигает своих максимальных размеров к моменту рождения. Примерно в 75% наблюдений пренатально диагностированная рабдомиома представлена множественными узлами (рис. 2).



Рис. 2. ДЭхоКГ сердца плода беременной Я., 32 недели гестации. Множественные рабдомиомы сердца плода (в толще МЖП опухоль размером 1,2х1,8 см, в миокарде в области верхушки и в передней стенке – опухоль диаметром 1,3 см) (собственное наблюдение)

Изучение нами постнатального катамнеза детей с рабдомиомой сердца показало, что у половины больных по мере их роста отмечается постепенное уменьшение размеров опухоли, а у остальных – опухоль исчезает практически бесследно. Доминирующей становится клиника ТС с поражением нервной системы.

Беременная Э., 24 года. В сроке 30 недель гестации при ЭхоКГ сердца плода были диагностированы образования повышенной эхогенности, с четкими контурами, исходящие из МЖП и из стенки ЛЖ (рис. 3).

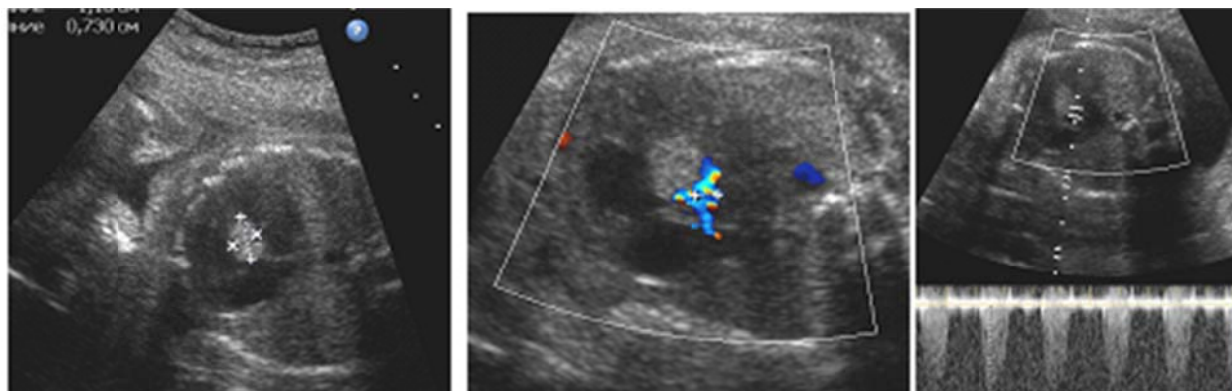


Рис. 3. ЭхоКГ сердца плода беременной Э., 31 неделя. Множественные рабдомиомы (собственное наблюдение)

Роды в срок в специализированном родильном доме. На 4 сутки после рождения новорожденный осмотрен детским кардиологом: в выводном тракте ЛЖ визуализируется объемное образование 1,8 x 1,4 см, создающее обструкцию с ГСД 41 mmHg. В средней трети МЖП округлое образование диаметром 5 мм. Расширение правых отделов сердца (рис. 4).

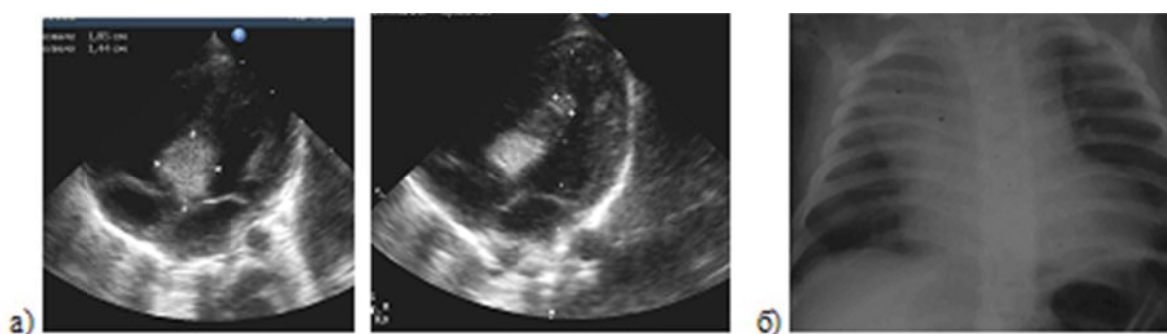


Рис. 4. Реб. Э. с множественными рабдомиомами сердца: а) ЭхоКГ в 4 суток ; б) рентгенограмма ОГК в 5 мес. (собственное наблюдение)

Таким образом, был подтвержден пренатальный диагноз: врожденная опухоль сердца (множественные рабдомиомы). Однако, учитывая отсутствие нарастания обструкции на выводном тракте ЛЖ, хирургическое лечение не было показано. В возрасте 1,5 лет при ЭхоКГ выявлено, что размеры



рабдомиомы у ребенка уменьшились: 1,0 x 0,7 см, ГСД снизился до 13 mmHg (рис. 5).

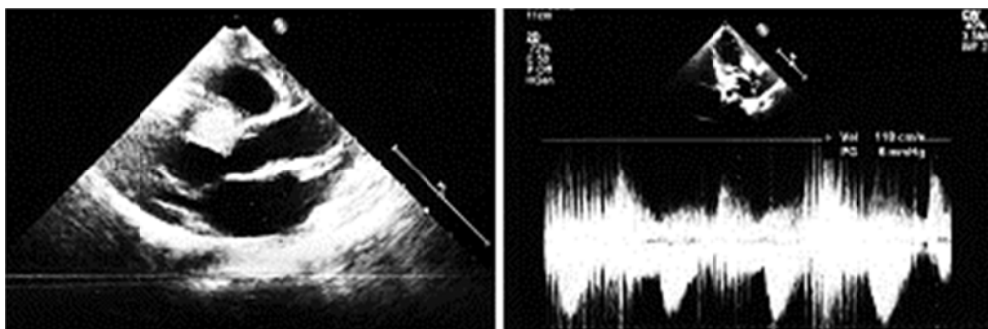


Рис. 5. ДЭхоКГ реб. Э., 1 год 2 мес. с рабдомиомой сердца (собственное наблюдение)

На первый план вышла клиника туберозного склероза. Больной обследован в медико-генетическом центре, где был подтвержден диагноз ТС: на коже ягодиц обнаружены депигментированные пятна (рис. 6а), при РКТ головного мозга были выявлены множественные туберсы (рис. 6б).

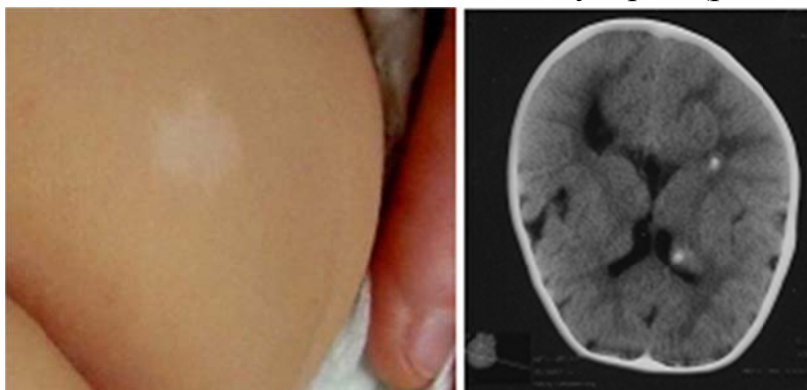


Рис. 6. Реб. Э., 1 год 2 мес. с туберозным склерозом:  
а) депигментированные пятна на коже; б) рентгеновская компьютерная томография головного мозга (собственное наблюдение)

Таким образом, происходит регресс рабдомиомы: в возрасте 1,5 лет при ДЭхоКГ выявлено, что размеры рабдомиомы уменьшились с 1,8 x 1,4 см до 1,0 x 0,7 см, ГСД снизился с 41 до 13 mmHg (рис.7).

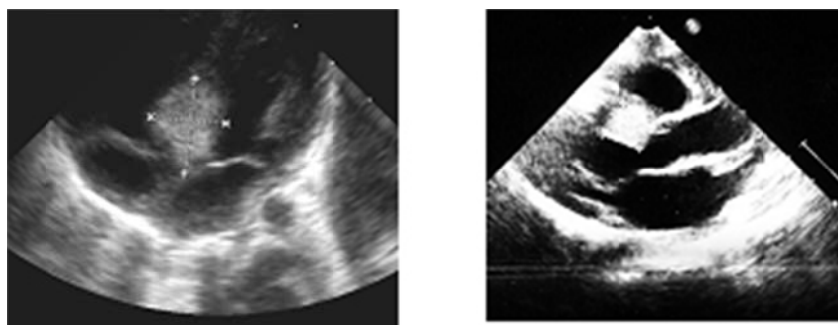


Рис.7. ДЭхоКГ реб. Э. Регресс рабдомиомы сердца: а) 4 суток, б) 1 год 6 мес. (собственное наблюдение)

В другом наблюдении у ребенка М. выявленная пренатально рабдомиома достигла максимальных размеров к моменту рождения ребенка (рис.8а), на протяжении 4 лет опухоль подвергалась обратному развитию и к 4,5 годам жизни ребенка практически исчезла (рис.8б). На первый план вышла психоневрологическая симптоматика ТС: судорожные пароксизмы, изменения в цикле «сон–бодрствование», умственная отсталость глубокой степени, изменение поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности.

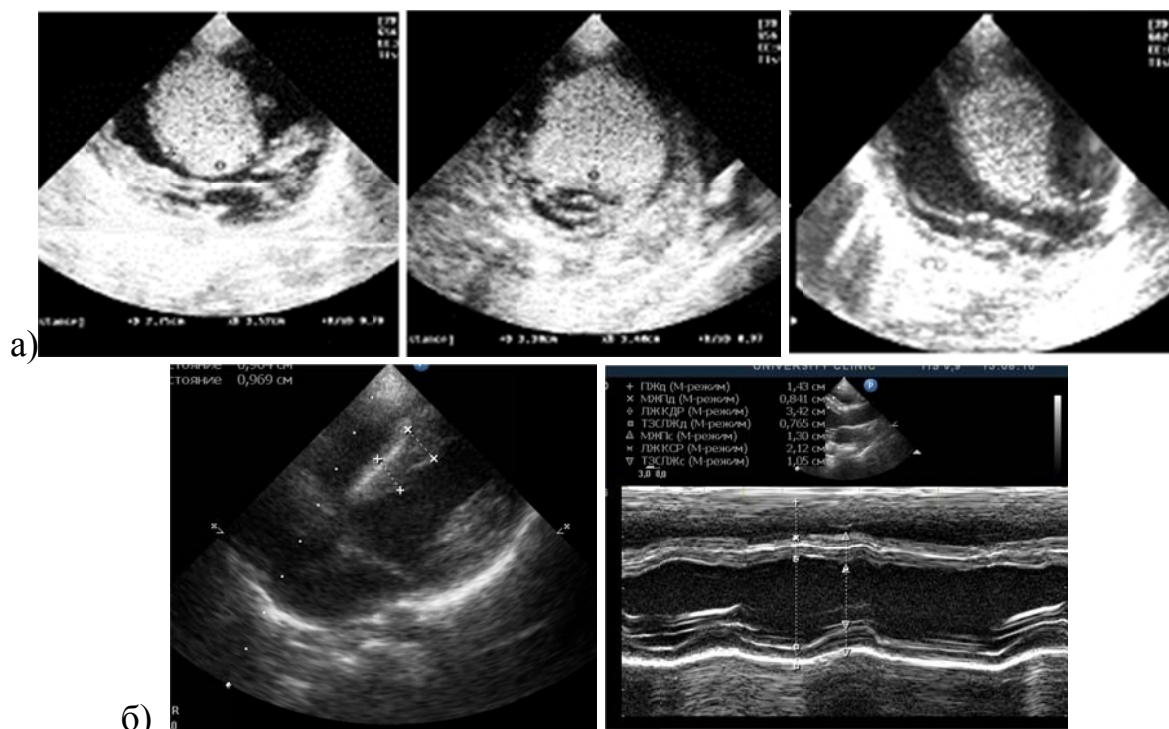


Рис. 8. ДЭхоКГ реб. М. Регресс рабдомиомы сердца: а) 7 суток б) 4,5 года (собственное наблюдение)

Считается, что при спонтанном регрессе рабдомиома становится особенно активной электрофизиологически и может вызывать жизнеугрожающие аритмии. По мнению Л. А. Бокерия, склонность рабдомиом к регрессу не должна снижать онкологической настороженности детских кардиологов. Однако нам известны случаи, когда размеры рабдомиомы на протяжении нескольких лет не изменялись.

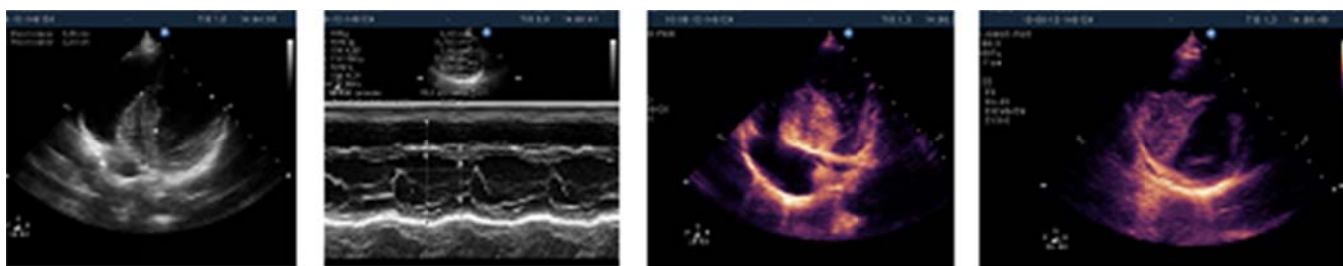


Рис 9. ДЭхоКГ реб. А., 7 лет с опухолью сердца. В базальных сегментах МЖП лоцируется опухолевидное неоднородное образование размером 3х3,5х2,6 см, не изменяющееся на протяжении 4 лет (собственное наблюдение)



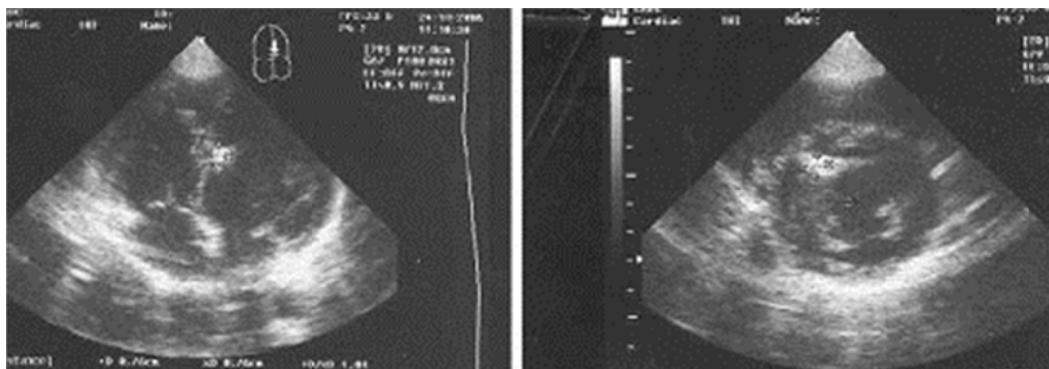


Рис.10. ЭхоКГ реб. Р., ребенка с рабдомиомой в средней трети МЖП (0,7х 0,7 см). Размеры опухоли на протяжении 10 лет не изменялись (собственное наблюдение)

Клиническая диагностика опухолей сердца невозможна в силу разнообразия клиники и отсутствия специфических для данной патологии признаков. Клинические проявления опухолей сердца отличаются разнообразием и определяются таким факторами как локализация и размеры опухоли, степень нарушений гемодинамики, нарушения сердечного ритма (НСР). При клиническом осмотре выявляются: расширение границ относительной сердечной тупости, патологические шумы над областью сердца, симптомы СН, НСР (экстрасистолии, синдром Вольфа-Паркинсон-Уайта, пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии) и проводимости (блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада различных степеней). Могут встречаться также болевой синдром, признаки экссудативного перикардита, тампонада сердца, синдром верхней полой вены, эмболический синдром. Дети с опухолями сердца являются угрожаемыми по развитию скоропостижной смерти, а летальный исход, как правило, трактуется как синдром внезапной смерти в случаях скрытого, латентного течения на фоне маловыраженной клинической симптоматики. В клиническом анализе крови обычно отмечается снижение Hb, количества эритроцитов и тромбоцитов, увеличение количества лейкоцитов и СОЭ, которые не являются специфичными.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) выявляет изменение формы сердца и застой крови в малом круге кровообращения (МКК).

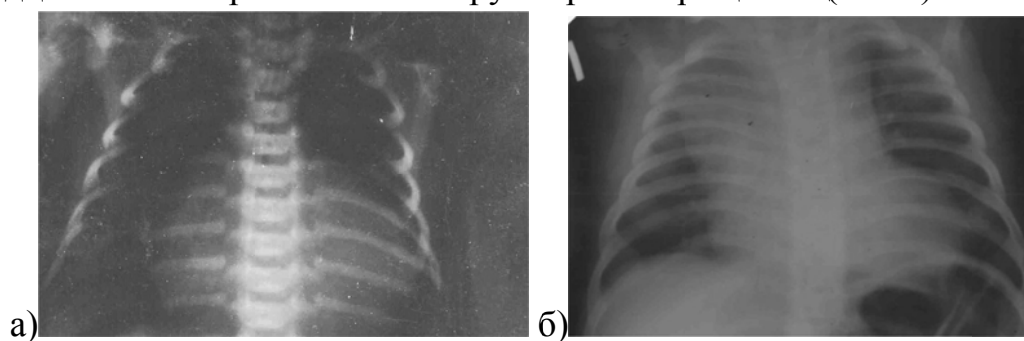


Рис.11. Рентгенограмма ОГК. Рабдомиома сердца: а) реб М. 7 суток, б) реб. Э. 5 мес. (собственное наблюдение)

По данным ЭКГ примерно у 25 % больных с опухолями сердца обнаруживаются различные НСР. Может развиваться острый коронарный синдром (ОКС) (рис. 12).

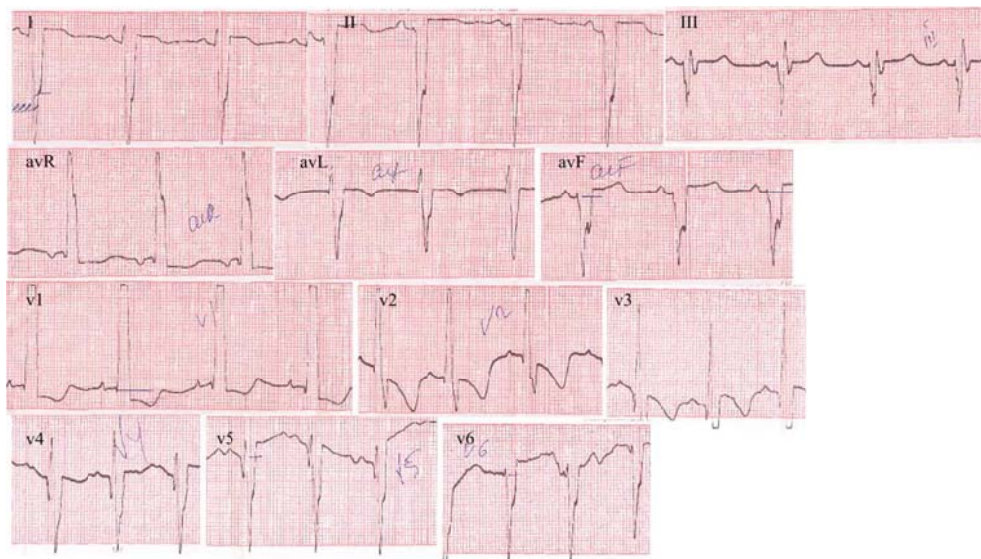


Рис. 12. ЭКГ реб. М., 7 сут. с рабдомиомой сердца. ОКС (собственное наблюдение)

В настоящее время наиболее информативными неинвазивными методами диагностики опухолей сердца являются ЭхоКГ, РКТ и МРТ. Эти методы позволяют визуализировать опухоль, определить ее размеры, форму, локализацию, внутривентрикулярный (инфильтративный) или внутрисердечный характер. В ходе ЭхоКГ обследования можно определить степень подвижности опухоли, наличие или отсутствие обструкции, взаимоотношение ее с клапанным аппаратом, а также наличие или отсутствие капсулы, длины ножки, на которой располагается опухоль и др. Рабдомиома сердца может быть представлена единичными (рис. 13)



Рис. 13

ЭхоКГ реб. М., 7 суток.

ЭхоКГ реб. Л., 12 лет. ЭхоКГ реб. А., 3 года

или множественными (рис. 4) узлами, которые могут локализоваться в МЖП, ПЖ, в стенке и выходном тракте ЛЖ, а также в толще папиллярной мышцы. Опухоль может вызывать обструкцию ВТЛЖ (рис. 14 ).

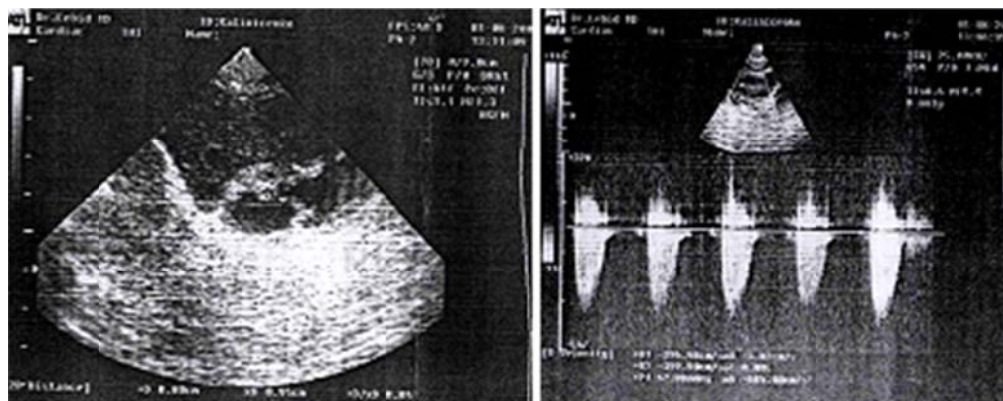


Рис. 14. ЭхоКГ реб. К., 2 сут. Рабдомиома сердца (собственное наблюдение)

Новообразование сердца у ребенка может быть одним из симптомов наследственной формы факоматозов – болезни Бурневиля-Прингла или туберозного склероза. ТС – редкое наследственное мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется почти полной пенетрантностью и различной экспрессивностью. Описано около 400 различных мутаций в генах TSC1 и TSC2. Большинство описанных случаев заболевания (до 80%) являются следствием первичной мутации *de novo*. ТС характеризуется большим полиморфизмом и к его основным проявлениям относятся прогрессирующее слабоумие и судороги (инфантильные спазмы) в сочетании с изменениями кожи (участки депигментации, реже – гиперпигментации, фибромы), опухолями сетчатки, сердца, легких и почек. При диагностике ТС необходима оценка совокупности всех клинических проявлений, генетического анамнеза и соответствующего обследования родственников. В 1998 были определены следующие диагностические критерии заболевания. Первичные признаки: ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу, нетравматические околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна, участок «шагреновой кожи», множественные гамартмы сетчатки, корковый туберс, субэпендимарные узлы, гигантоклеточная астроцитома, рабдомиомы сердца множественные или одиночные, лимфангиомиоматоз легких, множественные ангиомиолипомы почек. Вторичные признаки: многочисленные углубления в эмали зубов, ректальные полипы (с гистологическим подтверждением), костные «кисты» (с рентгенологическим подтверждением), миграционные тракты, фибромы десен, гамартмы внутренних органов, ахроматический участок сетчатой оболочки глаза, пятна «конфетти» на коже, множественные кисты почек.

У 30-60% больных ТС, чаще у новорожденных и детей младшего возраста, обнаруживаются рабдомиомы сердца, а у 80% детей с рабдомиомами

сердца диагностируется ТС. Некоторые авторы даже предлагают считать множественную рабдомиому у плода маркером ТС.

*Клинический пример.* Больной Л., 4 лет с диагнозом: ТС, рабдомиома сердца. Родился от I беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре и угрозой прерывания во II-III триместрах. При УЗИ в 32 недели беременности обнаружено опухолевидное образование в полости ПЖ сердца. Роды в срок с массой тела 3450 г и длиной 49 см. Рос и развивался с задержкой психомоторного развития: голову стал держать с 4 месяцев, сидеть – с 11 месяцев, ходить – с 1,5 лет. В 5 месяцев у ребенка внезапно появились клонические судороги с потерей сознания. Наблюдался у невропатолога, психиатра, кардиолога. В возрасте 4 лет ребенок был направлен психиатром к врачу-генетику с диагнозом: «височная эпилепсия». Родители здоровы, матери при рождении пробанда – 23 года, отцу – 44 года. При осмотре пробанда в 4 года (рис. 15а) – мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания. На лице в области щек и носа плотная розовато-красная сыпь – аденома Прингла. На коже спины, правой голени 4 депигментированных пятна (рис. 15б) размером 1,5х1,0 см. Ребенок расторможен, контакт с ним затруднен, фразовая речь отсутствует. При ЭхоКГ в полости ПЖ определяется овальное образование размером 2,1х1,1 см, нельзя исключить округлое образование под створкой МК диаметром до 8 мм. Размеры полостей и стенок не увеличены, морфология клапанов не изменена (рис. 16).

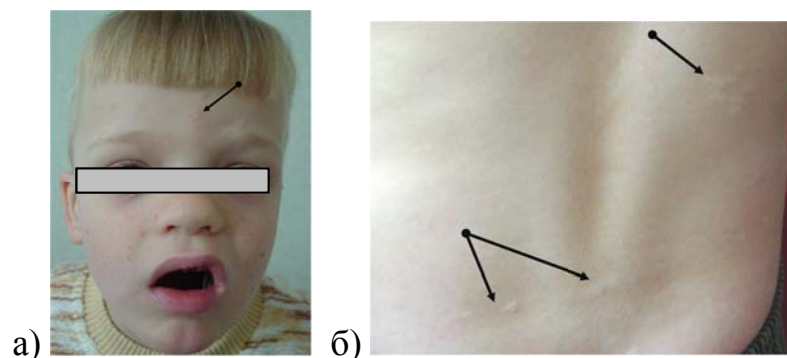


Рис. 15. Ребенок. Л. 4 лет с ТС: а) аденома Прингла, б) депигментированные пятна



Рис. 16. Эхо КГ реб. Л., 10 лет с ТС. Рабдомиома сердца (собственное наблюдение)



Пациенты с диагнозом ТС должны наблюдаться генетиками, кардиологами, нефрологами, невропатологами, окулистами. Лечение симптоматическое и состоит, в первую очередь, в назначении противосудорожных препаратов. У новорожденного ребенка основанием для постановки диагноза, как правило, является наличие рабдомиомы. Остальные симптомы ТС появляются позже. Нейросонография, РКТ и/или МРТ позволяют выявить наличие туберсов в головном мозге у детей с ТС.

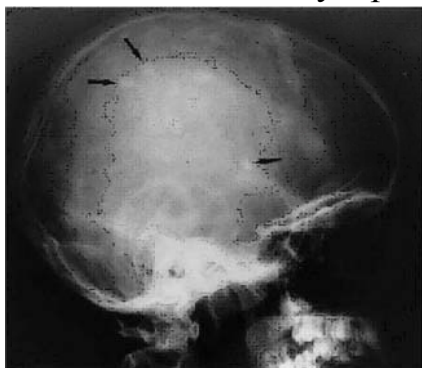


Рис. 17. Рентгенография черепа. Кальцификаты в головном мозге (Шарыкин А.С.)

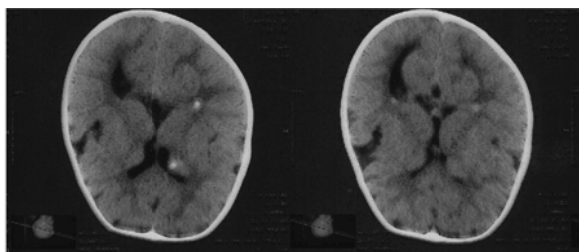


Рис. 18. Рентгеновская компьютерная томография головного мозга реб. Э., 1 год 2 мес. с туберозным склерозом (собственное наблюдение)

Отсутствие неврологической симптоматики не исключает наличия ТС, поскольку первые инфантильные спазмы появляются обычно после трех месяцев жизни. Опухоли почек возникают значительно позже.

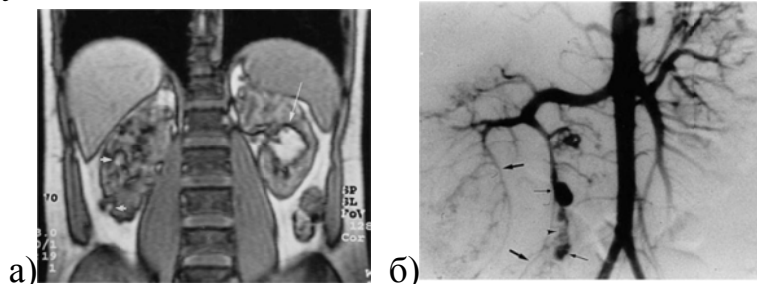
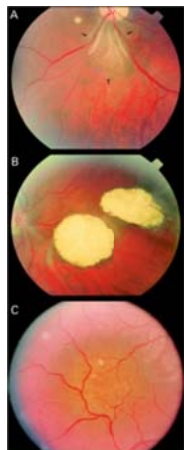


Рис. 19. Поражение почек при ТС: а) ангиомилипомы правой и левой почек б) аневризмы и эктазии почечных артерий (Шарыкин А.С.)



А) некальцифицированная гамартома сетчатки

В) кальцифицированные гамартومات сетчатки («тутовая ягода»)

С) «перфорированная» хориоретинальная депигментация

Рис. 20. Поражение глаз при ТС (Шарыкин А.С.)

Вторым по частоте встречаемости новообразованием сердца у детей является фиброма - доброкачественная опухоль сердца соединительнотканного происхождения. По данным Б.В.Петровского фиброма встречается 0,15-7,25%, причем 70% ее выявляют в возрасте до 10 лет. Чаще всего она локализуется в стенке ПЖ,ПП, МЖП, но ее также находят в ЛЖ и редко - в ЛП. Опухоль как правило одиночная и имеет либо интрамиокардиальный либо внутрисполостной характер роста. Впервые фиброму сердца описал в 1835 году Albers. Множественную фиброму сердца впервые в 1855 году наблюдал Н.Luschka. Макроскопически фиброма округлой формы, плотная, четко отграниченная от миокарда, но не имеет капсулы. На разрезе она серовато-белого цвета, до 10 см в диаметре. В отличие от рабдомиомы фиброма растет медленно, а ее клиника зависит от величины и локализации и проявляется обструкцией ВПЖ или ВЛЖ, что часто является причиной развития застойной СН. Нередкими причинами внезапной смерти при фиброме, расположенной в МЖП являются различные нарушения сердечного ритма и проводимости.

*Клинический пример.* Реб. А., 7 лет. Жалоб не предъявляет. При ЭхоКГ в 3 года было выявлено объемное образование в МЖП (рис. 21), подтвержденное при ежегодном обследовании. Для уточнения характера опухоли и определения тактики дальнейшего ведения в 7 лет было проведено МРТ в ГУ «НПМЦ ДКК» (рис. 22). Заключение: МРТ-признаки интракардиального объемного образования МЖП. Локализация, сигнальные характеристики характерны для фибромы. Рекомендована биопсия опухоли.

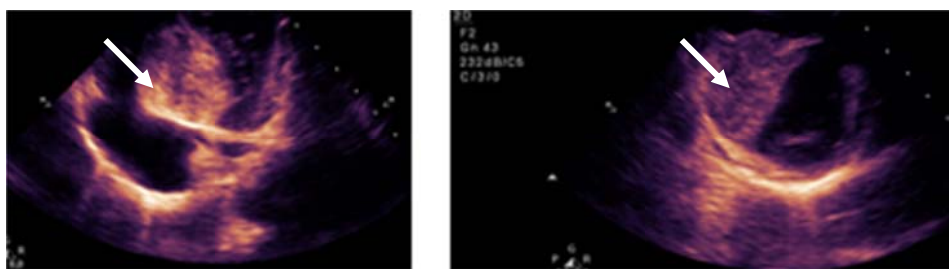
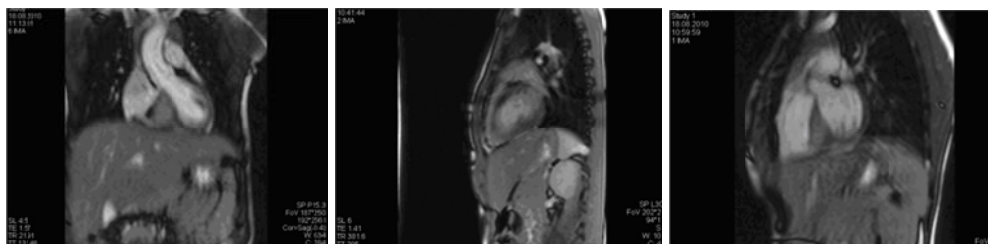


Рис. 21. ЭхоКГ реб. А., 7 лет с опухолью сердца. В базальных сегментах МЖП лоцируется опухолевидное неоднородное образование 3х3,5х2,6 (см) (Фиброма?) (собственное наблюдение)



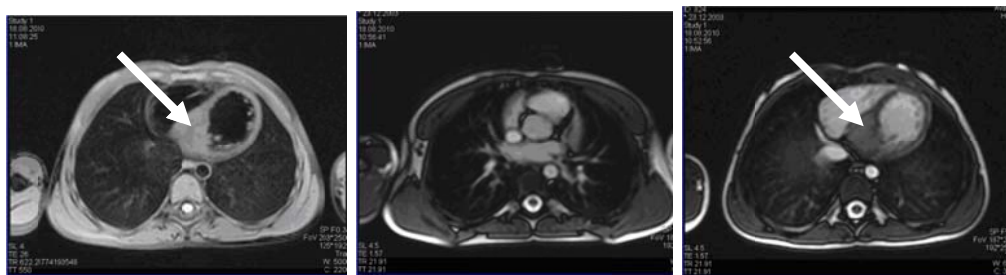


Рис. 22. МРТ сердца с внутривенным контрастированием реб. А., 7 лет с опухолью сердца (указано стрелкой) (собственное наблюдение)

Третье место по встречаемости опухолей у детей занимает миксома – доброкачественная опухоль, происходящая из эндотелиальных или недифференцированных мезенхимальных клеток. Считают, что эту «опухоль эндокардия», образующуюся из «прирастающих к нему свертков крови» впервые описал в 1840-х годах С.von Rokitansky. Впервые миксому ЛП у ребенка 3,5 лет обнаружили на аутопсии в 1952 году Н.Р. Goldberg и соавт. В 1957 году Н. Bahnson с соавт. сообщили о впервые поставленном ими прижизненно диагнозе миксомы сердца при помощи ангиокардиографии и зондирования. Обычно миксома имеет форму шара диаметром до 8-10 см и прикрепляется к эндокарду при помощи ножки. Миксомы на ножке могут вызывать перемежающуюся обструкцию, например, при перемене положения тела, проявляющуюся эпизодами потери сознания или внезапной смертью. Небольшие миксомы, если только они не приводят к эмболии, обычно асимптоматичны. Миксома может напоминать полип или виноградную гроздь, имеет упругую, желеобразную или умеренно плотную консистенцию (рис. 23).

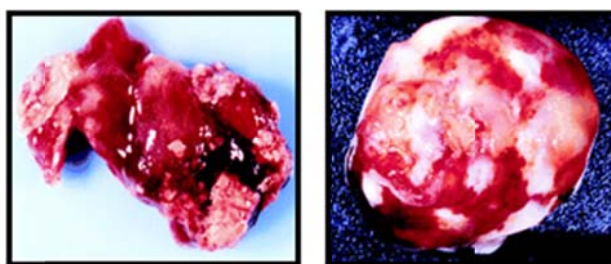


Рис. 23. Миксома (Шарыкин А.С.)

Миксомы можно диагностировать пренатально (рис. 24 а), но чаще миксома диагностируется в более старшем возрасте (рис. 24 б).

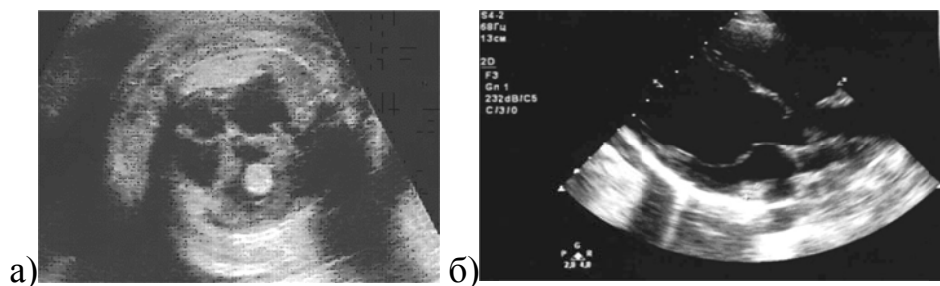


Рис. 24. а) ЭхоКГ плода в 30 недель у беременной Б., 30 лет. В полости ЛЖ под МК определяется прикрепленное к боковой стенке желудочка малоподвижное образование с нечеткими контурами, размером 1,4 x 1,2 см. б) ЭхоКГ реб. Г., 12 лет. Миксома МК (собственное наблюдение)

У большинства пациентов клинические симптомы миксомы обусловлены обструкцией атриовентрикулярных отверстий, вызванных опухолью (рис. 25) и эмболизацией периферических артерий фрагментами опухоли, что может привести к внезапной смерти, наблюдаемой в 10-30 % случаев.

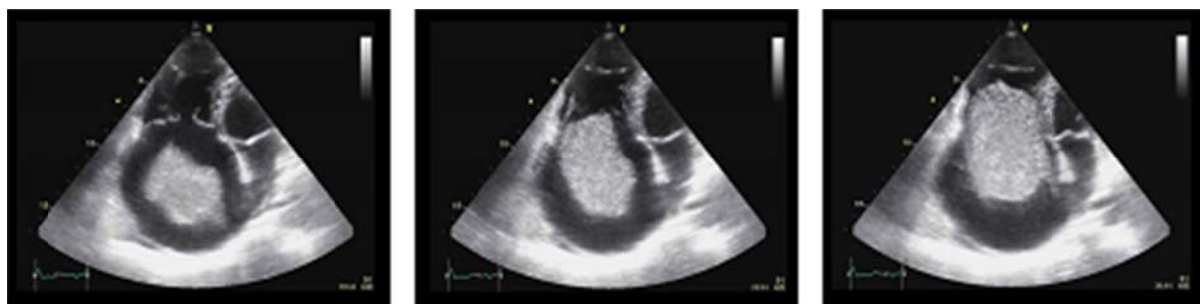


Рис. 25. Миксома левого предсердия, обтурирующая митральное отверстие (Шарыкин А.С.)

Существует правило «75%», которое в 1972 году предложили для миксом В.Г. Hazkin и D.C. Sabiston. Авторы обнаружили, что 75% всех новообразований сердца составляют миксомы, в 75% они расположены в левом предсердии, локализируются в области овального окна, при этом 75% этих опухолей имеют ножку в месте прикрепления. Миксомы сердца могут быть одним из проявлений генетического NAME-синдрома («миксомная болезнь, «миксомный синдром»). Название представляет собой аббревиатуру из следующих симптомов: кожные пигментации, нейрофиброматоз, эндокринные нарушения и сердечные миксомы. NAME-синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Пигментные изменения кожи в виде лентиго, невусов или веснушек с необычной локализацией в периорбитальной или периоральной зоне, на красной кайме губ, на границе кожной и конъюнктивальной поверхности век выявляются в 68%. В 30% обнаруживаются опухоли эндокринных органов: гипофиза, надпочечников, яичек, яичников и щитовидной железы. Третий составной элемент синдрома - новообразования



кожи, волосяных фолликулов, подкожной клетчатки и внутренних органов (57%). Гистологически выявляются миксомы, папилломы, фиброаденомы, нейрофибромы с наиболее частой локализацией в области голосовых связок, молочных желез, лица, наружных половых органов, ягодиц, матки. Поэтому, при подозрении на миксому сердца необходимо исключить синдромальную патологию.

К сожалению, не всегда удается дифференцировать опухоль сердца, что иллюстрирует следующий клинический пример. Ребенок 3. поступил в отделение реанимации новорожденных в возрасте 4 суток. Из анамнеза известно, что ребенок от 3 беременности, протекавшей без особенностей. По данным УЗИ плода патологии не выявлено. Матери 25 лет. Беременность третья – желанная. Настоящие роды вторые, срочные, в сроке гестации 38 недель. Приложен к груди в родзале. Оценка по шкале Апгар 9-10 баллов. Масса тела при рождении – 3660 г, длина – 52 см. Состояние после рождения удовлетворительное, выслушивался нежный систолический шум при рождении. Со 2 суток жизни отмечалось нарастание интенсивности шума до грубого, без нарушений гемодинамики. На 4 сутки переведен из родильного дома в отделение реанимации новорожденных с подозрением на ВПС. При поступлении дыхание самостоятельное, хрипов нет. Сердечные тоны звучные, ритмичные с ЧСС 140 в мин, грубый систоло-диастолический шум над всей областью сердца.  $\text{SatO}_2$  до 98 % без дополнительной оксигенации. АД левая рука 87/36 mmHg, АД правая рука 77/49 mmHg, АД левая нога 74/49 mmHg, АД правая нога 94/55 mmHg. Живот мягкий. Печень, селезенка не увеличены. Диурез достаточный. При ЭхоКГ: створки ТК утолщены до 4 мм, разрыхлены. На створках лоцируется образование овальной формы с нечеткими контурами 1,5x0,5 см, в диастолу выходящее в полость ПЖ, в систолу – пролабирующее в полость ПП. Расширение правых отделов сердца. Общая сократимость удовлетворительная. Полость перикарда не изменена, кровоток в брюшной аорте пульсирующий. Легочная гипертензия новорожденного (рис. 26а). Учитывая тяжесть состояния ребенка, он был транспортирован в ГУ «НПМЦ ДКК» МОЗ Украины, где при ЭхоКГ визуализировалась гипертрофированная сеть Киари, гиперэхогенное образование, пролабирующее в ПЖ. В возрасте 18 суток ребенок был прооперирован (рис. 26 б). Во время операции выделено опухолеподобное образование, на «ножке», которое прикрепляется к МПП. Образование иссечено, частично иссечена МПП. Створки ТК миксоматозно изменены. Опухолеподобное образование размером 2,0x0,5 см взято на гистологическое исследование. Результат: мышечно-эндокардиальная дислазия. Послеоперационный период протекал без

особенностей. В настоящее время ребенку 16 месяцев, состояние его удовлетворительное, находится под наблюдением детского кардиолога.

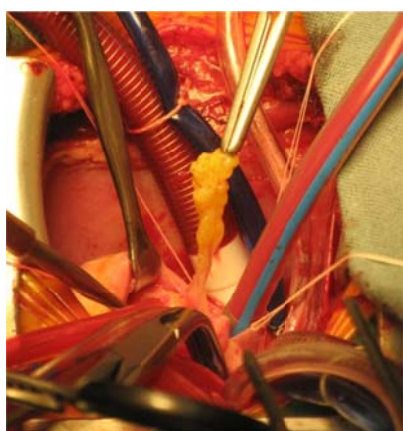
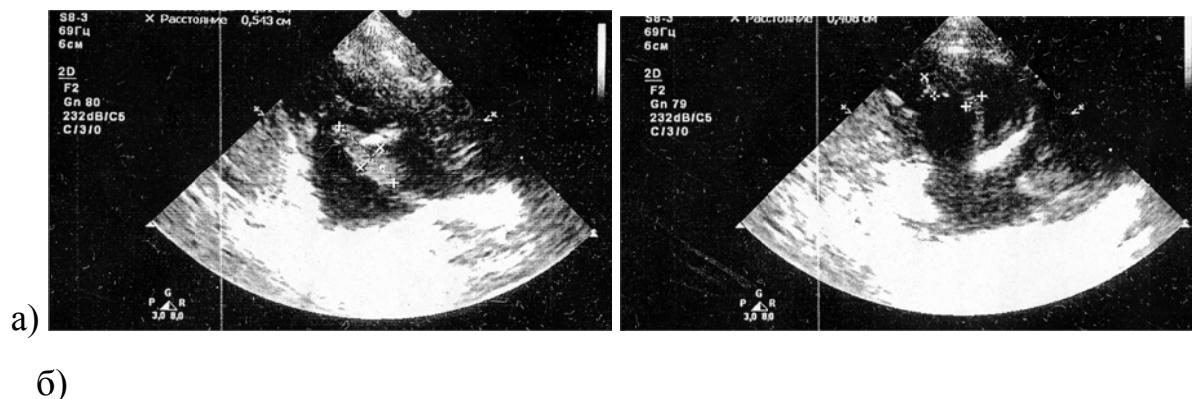
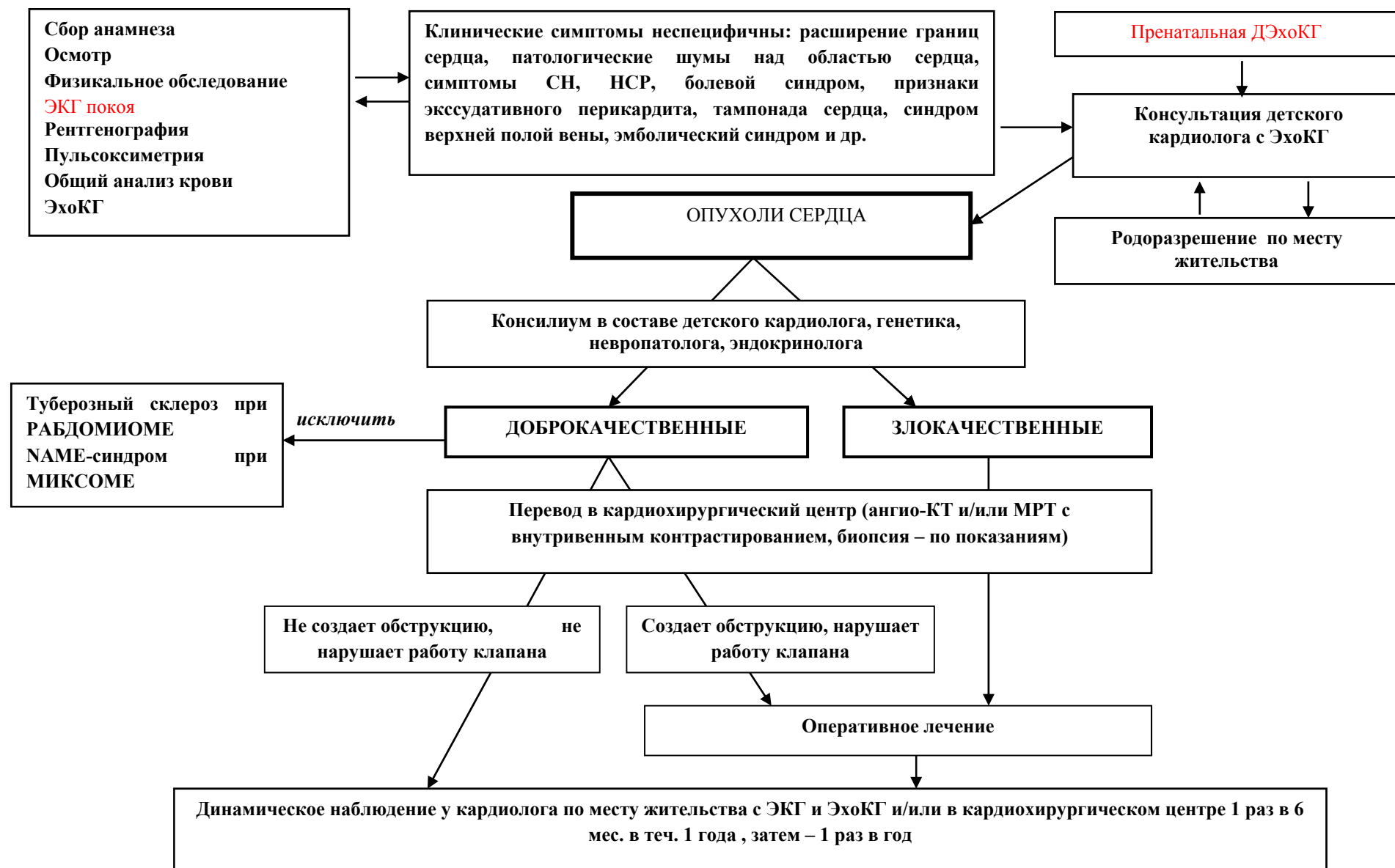


Рис. 26. Опухоль сердца у реб. 3., 4 суток: а) ЭхоКГ б) фрагмент операции ребенка 3., 18 суток. Удаление опухолевидного новообразования (папиллярная фиброэластома?).

Первоначально опухоли сердца считались неизлечимой патологией. Начало хирургии опухолей сердца положено в 1951 году, когда Е.Мауер впервые успешно удалил эпикардальную липому на работающем сердце. В 1953 году W. Bahnson, E. Nevman описали первую удачную операцию удаления миксомы ПП в условиях гипотермии. А первую успешную операцию удаления миксомы ЛП в условиях экстракорпорального кровообращения выполнил С. Crafoord в Стокгольме. С этого времени начинает развиваться эра хирургического лечения сердечных опухолей в условиях ИК. В СССР первым успешно удалил миксому ПП в 1957 году С. А. Колосников. С развитием кардиохирургии стало возможным рассматривать большую часть новообразований сердца как потенциально излечимое заболевание, что иллюстрирует описанный клинический случай удаления опухолевидного новообразования у новорожденного. Важным условием излечения является своевременность и точность диагностики, неотложность и радикальность

кардиохирургического вмешательства. Однако, несмотря на достижения современной кардиоонкологии, еще многое предстоит сделать, поэтому слова, сказанные Петровским Б.В. в 1988 году актуальны и по сей день: «Кардиоонкология - это новое направление в хирургии; новая, развивающаяся область современной медицины, где еще предстоит многое сделать специалистам, и в которой не последняя роль отводится кардиохирургам».

Таким образом, несмотря на редкость опухолей сердца у детей нужно быть настороженными в отношении данной патологии, поскольку правильно и своевременно поставленный диагноз позволяет вовремя направить пациента как к кардиохирургам – для решения вопроса о хирургическом лечении, методика и объем которого определяются индивидуально, так и к невропатологам – для подбора противосудорожной терапии при ТС. При подозрении на опухоль сердца целесообразно пользоваться алгоритмом наблюдения детей с опухолями сердца, который был нами разработан, апробирован и внедрен в практику здравоохранения АР Крым и регионов Украины.



## **ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ВПС?**

**Туманян М.Р.**

***НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН***

Изучение врожденных пороков сердца в современной медицине с уверенностью можно назвать одной из ведущих проблем, в значительной степени влияющих на общий уровень здоровья детского населения. Кроме этого, развитие специализированной помощи этим пациентам не только свидетельствует об общем уровне педиатрии, но и стимулирует внедрение новых технологий в диагностику и лечение детей.

Что такое врожденный порок сердца? ВПС – это структурная или функциональная патология сердца, имеющаяся при рождении ребенка независимо от того, когда впервые она выявлена.

Почему мы делаем акцент на неонатальном возрасте? Известно, что приблизительно 2-3% новорожденных имеют серьезные врожденные пороки развития. Все ВПР возникают в эмбриональный период (3-10 неделя беременности), когда происходит дифференцировка органов. Мы выделяем 2 основные характеристики этого процесса:

- чем позже срок возникновения врожденной аномалии, тем больше вероятность, что вслед за ней не возникнут патогенетически связанные с ним дефекты рядом расположенных эмбриональных структур - это простые пороки развития.
- если же дефект возникает на ранних сроках эмбриогенеза, то вероятность вовлечения рядом расположенных структур достаточно высока - так возникает каскад множественных врожденных пороков развития или секвенция (последовательность) врожденных пороков развития.

После рождения условия жизни ребенка радикально меняются – он сразу попадает в совершенно другую окружающую среду, где значительно понижена температура (по сравнению с внутриматочной), появляются гравитация, масса зрительных, тактильных, звуковых, вестибулярных и других раздражителей, необходим иной тип дыхания и способ получения питательных веществ, что сопровождается изменениями, практически, во всех функциональных системах организма. Важным этапом адаптации к условиям внеутробной жизни является транзитное кровообращение. Кровообращение плода отличается от кровообращения новорожденных тремя принципиальными особенностями:

1. наличием плацентарного круга кровообращения;
2. функционированием анатомических шунтов – овальное отверстие, артериальный (боталлов) и венозный (аранциев) протоки;

3. минимальным током крови через легкие (60% сердечного выброса).

Сразу после рождения происходит лишь функциональное закрытие фетальных коммуникаций, что может воздавать как предпосылки для возникновения патологических шунтов у новорожденных при различных заболеваниях, так и оценить вероятность развития критических состояний в первые дни жизни при планировании помощи новорожденным с ВПС.

Таким образом, мы можем выделить некоторые принципиальные особенности ВПС у новорожденных детей:

- **клинические: *значительный процент сложных ВПС, которые практически не встречаются в более старшем возрасте (высокая летальность при естественном течении или своевременная коррекция порока)***

- **морфологические: *частое сочетание с аномалиями других органов и систем (синдромальные формы ВПС)***

- **физиологические: *особенности периода новорожденности***

В результате, подозревая у ребенка ВПС после рождения, мы должны незамедлительно решить 2 вопроса:

1. Подтвердить наличие ВПС и диагностировать его тип.
2. Определить тактику ведения и показания к операции.

Следующим обязательным этапом должно быть решение вопроса о необходимости и безотлагательности хирургического лечения, а также предпочтительности хирургической тактики: радикальная коррекция или паллиативное вмешательство. Насколько решение этих вопросов является срочным? Мы знаем, что у части детей врожденные пороки сердца не представляют жизненной угрозы в раннем возрасте. Однако половина врожденных пороков сердца считается “критическими ВПС периода новорожденности”, т.е. пороками, при которых большинство пациентов не доживает до первого года жизни, а 1/3 таких детей умирает после рождения в первые дни или недели жизни. Такие больные требуют оказания неотложной квалифицированной помощи. Проведенный анализ топических форм ВПС у новорожденных, поступивших на лечение в НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН с 2005 по 2011 гг. (2007 детей), показывает, что из 25 видов наиболее часто встречаемых ВПС первыми являются простая ТМА – 15,5%, ТМА с ДМЖП (13,62%) и критические клапанные стенозы аорты и легочной артерии (9,3%), в то время как в общей популяции новорожденных с ВПС по базе данных STS с 2007 по 2010гг.. (25961 детей) это – ОАП (18,5%), синдром гипоплазии левого сердца (11,9%) и коарктации аорты (6,6%). Различия в структурировании и частоте встречаемости одних и тех же нозологических форм критических ВПС в базах данных НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН и STS, на наш взгляд, прежде

всего, могут объясняться особенностями организации госпитального лечения. Так, например, большая часть детей с ОАП оперируются на местах в региональных центрах РФ, а в НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, являющимся федеральным центром, госпитализируются новорожденные с более сложными диагнозами. Однако, несмотря на различия в структуре частоты регистрируемости различных критических форм ВПС у новорожденных по двум базам данных, основные топические формы критических ВПС встречаются во всех своих проявлениях и с высокой частотой сопровождаются развитием критических состояний. Более 50% новорожденных с ВПС угрожаемы по развитию критических состояний: 100% - с транспозицией магистральных артерий, 92,4% - с синдромом гипоплазии левого сердца, до 98% - с атрезией легочной артерии различных форм, 97,4% - с общим артериальным стволом, 87,85 - с единым желудочком сердца, 77,8% с атрезией трикуспидального клапана, 77,3% - с тотальным аномальным дренажом легочных вен, до 63,8% с коарктацией аорты и перерывом дуги аорты и до 32,2% с тетрадой Фалло и т.д.

Для работы с этим контингентом больных следует не только иметь общие знания по педиатрии, но и владеть специальными знаниями, прежде всего, по неонатологии, кардиологии, функциональной диагностике, рентгенологии, сердечно-сосудистой хирургии, клинической фармакологии.

Известно, что частота ВПС определяется отношением числа детей с пороком к общему числу родившихся и составляет, в настоящее время, приблизительно 12-16 на 1000 родившихся. Однако, еще 20-25 лет назад мы говорили о 8-10 новорожденных с ВПС на 1000 родившихся. По официальным данным Европейской базы данных ЗДВ (HFA-DB) Европейского регионального бюро ВОЗ (январь 2012 г.), за последние десятилетия неизменно регистрируется общий рост врожденной сердечной патологии среди новорожденных, несмотря на общее снижение младенческой и неонатальной смертности. Исследование региональных коэффициентов неонатальной смертности, представленное в 2009 году United Nations Children's Fund (UNICEF), демонстрирует достаточно высокий уровень этого показателя в странах ЦВЕ/СНГ, достигающий 15 неонатальных смертей на 1000 живорожденных детей. Кроме этого, анализ летальности показывает, что младенческая смертность остается высокой и в наши дни, причем 60% составляет смертность в течение первого месяца жизни. За последние 15 лет наблюдений (с 1995 по 2008 год) врожденные аномалии неизменно являются основной причиной летальности в этот период, составляя от 24,8 до 27,4% причин смерти, причем на долю врожденной патологии системы кровообращения (с 1965 по 2005 год) приходится почти 40% (43,8% в 1965 году – 47,8% в 2005 году). Сегодня мы можем с уверенностью

констатировать, что, в настоящее время, частота выявления ВПС в значительной степени увеличилась, возможно, это происходит за счет увеличения факторов воздействия на плод, как эндогенного (возраст матери, курение, инфекционные процессы), так и экзогенного (общее снижение уровня здоровья населения, неблагоприятные условия проживания) воздействия.

Кроме того, увеличение абсолютного числа выявляемых ВПС в первые дни жизни, несомненно, связано с технологическим прогрессом в диагностических технологиях. Хотя развитие и внедрение в стандарт обследования детей рутинной эхокардиографии, несомненно, увеличили выявляемость как «тяжелых» пороков врожденных пороков, так и малых аномалий развития сердца. В течение последних десяти лет развиваются проекты, в рамках которых все больше и больше новорожденных пациентов обследуется по расширенному алгоритму с использованием 3D и 4D технологий ультразвуковой диагностики, сверхбыстрой (электронно-лучевой) компьютерной томографии (ЭЛКТ), МРТ с контрастированием, АКГ нового поколения. Таким образом, улучшение диагностики и профессиональной помощи, которое приведет к снижению младенческой смертности по управляемым и неуправляемым причинам, по мнению ВОЗ/ЮНИСЕФ, является нашей общей задачей, сформулированной в «Декларации тысячелетия». Одновременно, к сожалению, мы наблюдаем диспропорции в диагностических результатах. Значительно увеличивается объем диагностированных впервые ВПР сердца у подростков (в том числе не требующих экстренной хирургии – малых аномалий), и, в меньшей степени, у младенцев. При этом, до сих пор, фиксируются частые случаи поздней диагностики и летальных исходов детей с критическими ВПС от предотвратимых причин, что указывает на недостаточную готовность медиков к работе с этим контингентом пациентов на всех этапах лечебно-диагностического процесса. Таким образом, можно сформулировать проблемы, до конца не решенные в настоящее время:

- Недостаточный уровень раннего пренатального выявления ВПС в первые 10-12 нед. беременности
- Сниженная настороженность неонатологов в отношении ВПС
- При наличии у ребенка ВПС часто отсутствует практика лечения всех некардиальных проблем
- Скрытая фальсификация данных:
  1. Необоснованное установление причины смерти в результате ВПС
  2. При анализе свидетельств о перинатальной смерти по данным Росстата за 2009-2010 гг., среди всех умерших детей 33,1% родились с оценкой



по шкале Апгар «7 баллов и более», что свидетельствует о скрытой фальсификации состояния новорожденных

- Трудности организации транспортировки в специализированное учреждение
- Сложность перевода новорожденных и детей первого года жизни с ВПС после операции в детские лечебные учреждения по месту жительства для долечивания или выхаживания

Необходимость развития диагностики и организации лечебного процесса определяется не только частотой развития критических состояний, о которых мы говорили ранее, но и высокой перинатальной смертностью: врожденная патология ССС обуславливает 50% ранней неонатальной и 20-25% - перинатальной смертности. Суммарная летальность при ВПС чрезвычайно высока: к концу первой недели умирают 29% новорожденных, к 1 месяцу – 42%, к году – 87% детей. В настоящее время, по многолетним нашим наблюдениям и данным медико-статистических исследований, наблюдается: устойчивый ежегодный рост числа поступающих с новорожденных с ВПС на хирургическое лечение, сохраняющаяся проблема поздней диагностики ВПС на местах; сложность оказания квалифицированной помощи в момент транспортировки и, в результате, часто тяжелое исходное состояние при поступлении в кардиохирургические центры. В результате мы должны решить задачи по обеспечению профессиональной работы с этим возрастным контингентом с учетом: роста выявляемости ВПС; совершенствования тактических подходов в лечении новорожденных. Каковы же пути решения? Это: пренатальная диагностика на местах, заблаговременное информирование о рождении ребенка с ВПС, родоразрешение в координированном с кардиохирургической клиникой роддоме

Именно поэтому настороженность в отношении ВПС у плода, в первую очередь, должны проявлять акушеры-гинекологи. Дебют антенатального развития плода (от 8 и более недель беременности) должен стать первым этапом обследования плода на предмет возможного выявления ВПС. Уже на ранних сроках, 10-12 нед беременности методом ультразвукового исследования возможна предварительная диагностика основных структур сердца. Методология предполагает использование как методик скринингового обследования (ответ на вопрос: нормальное ли развитие сердца и сосудов у плода?) так и, в случае подозрения на ВПС, организацию тщательного акушерского наблюдения, проведение экспертного исследования плода. Скрининговые исследования проводятся на уровне женской консультации, родильного дома и районной больницы, которые связаны с перинатальным центром, имеющим экспертный уровень обследования и медико-генетические

лаборатории. После проведения экспертной оценки, коллегиально решается основной диагностический вопрос и, в случае ВПС у плода, даются рекомендации родителям о возможности оказания кардиохирургической помощи и о прогнозе исхода. В связи с этим, важность развития пренатальной диагностики ВПС и, особенно, его критических форм, является основой для:

- информированности родильного дома, с решением вопросов о сроках и тактики родоразрешения (с участием акушера-гинеколога и неонатолога)
- составления плана и тактики ведения новорожденного с определением показаний к операции (с участием неонатолога и детского кардиолога)
- своевременной информированности кардиохирургического центра о рождении ребенка с ВПС.

Все эти структурные составляющие формируют основной лечебно-диагностический алгоритм методологического подхода к диагностике и ведению плода и новорожденного с ВПС. Базовый алгоритм организации помощи новорожденным с ВПС устанавливает главные этапы и их последовательность, а основной методологический алгоритм раскрывает их суть, что позволяет своевременно определить принципиальную тактику квалифицированного лечебно-диагностического подхода при ВПС у плода и новорожденного. Рассмотрим более подробно эти этапы.

Если говорить об **организации** специализированной помощи, то ее оказание должно **складываться из** определенных **этапов** в **алгоритм**:

**1 этап** пренатальная диагностика врожденной патологии сердца и сосудов;

**2 этап** диагностика врожденной патологии системы кровообращения непосредственно на местах с оценкой необходимости и целесообразности экстренного перевода новорожденных в кардиохирургический стационар и обеспечения адекватных условий в момент их транспортировки;

**3 этап** оказание специализированной кардиологической и кардиохирургической помощи;

**4 этап** проведение адекватного мониторинга и формирование регистров беременных женщин, угрожаемых по рождению детей с ВПС, и детей, родившихся с ВПС; создание регистра детей с врожденной патологией.

Ведущими принципами лечебно-диагностических алгоритмов ведения детей первого года жизни с врожденными пороками сердца, в том числе новорожденных и недоношенных детей, являются этапность, квалифицированность, взаимопонимание и четкая организация.

### **1 ЭТАП - ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Известно, что пренатальная диагностика ВПС позволяет еще до рождения выявить от 60 до 91% хромосомной патологии и до 51% экстракардиальной

патологии<sup>[3]</sup>. Эти данные подтверждают мнение о безусловной важности дородовой диагностики ВПС. Кроме того, четкая организация перинатальной службы потенциально позволяет выявлять до рождения около 90% сердечной патологии в группе повышенного риска. Причем, заметим, что спектр ВПС, диагностируемых пренатально, гораздо шире и сложнее врожденной кардиальной патологии, выявляемой постнатально.

К сожалению, в нашей стране, пренатальная (внутриутробная) диагностика врожденной патологии еще недостаточно хорошо развита, особенно в дальних регионах РФ.

В случае подозрения на наличие ВПС у плода, необходима не только верификация диагноза, но и пренатальное проведение консилиума о тактике дальнейшего ведения. Вопрос о целесообразности сохранения беременности при обнаружении у плода ВПС решает консилиум в составе: акушера-гинеколога, детского кардиолога, медицинского генетика, возможно участие и детского кардиохирурга. В процессе работы консилиума и формирования рекомендаций для родителей относительно здоровья их будущего ребенка принимаются во внимание следующие основные аспекты: диагностически значимые признаки, оказывающие влияние на течение и исход беременности, а также возможности хирургического лечения и прогноз при различной патологии сердечно-сосудистой системы у плода. Вместе с тем не стоит забывать, что патология сердечно-сосудистой системы часто приводит к быстрой декомпенсации в раннем неонатальном периоде. Только знания о наличии порока сердца у ребенка еще до его рождения позволят провести своевременное медикаментозное лечение и избежать появления признаков сердечной недостаточности в пре- и раннем постнатальном периодах.

В случаях сохранения беременности планируется оказание своевременной квалифицированной помощи ребенку, прежде всего с критическим ВПС, сразу после рождения. В работе пренатального центра и комиссии необходимо проводить обязательное подтверждение пренатально установленного диагноза: при прерывании беременности секционное, а в случаях рождения детей – постнатальное подтверждение ВПС, выполняемое, в первую очередь, с помощью эхокардиографического исследования.

Следует отметить, что по мере расширения работы по ведению беременности при кардиальной патологии у плода и расширению спектра и объема операций у новорожденных и детей 1<sup>го</sup> года жизни, процент прерывания беременности заметно снижается, а процент детей с пренатально установленным диагнозом, прооперированных в неонатальном периоде, растет. По данным НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, средний процент проведенных

операций по пренатально выявленной кардиальной патологии 48% (до 1 года), при этом диагностическая погрешность не превышает 5%.

Внедрение пренатальной диагностики в практическое здравоохранение в значительной степени влияет как на своевременность поступления детей с ВПС в кардиохирургическую клинику, так и на и готовность хирургической бригады к оказанию помощи конкретному больному с известным диагнозом, что способствует снижению послеоперационной летальности в данной возрастной группе.

## **2 ЭТАП - Диагностика ВПС в родильном доме**

Диагностика врожденной патологии системы кровообращения непосредственно на местах, оценка необходимости и целесообразности экстренного перевода новорожденных в кардиохирургический стационар, обеспечение адекватных условий в момент их транспортировки – так можно сформулировать основные задачи 2 этапа.

Алгоритм диагностики ВПС в роддоме (рисунок 6) основан на выделении симптомов или комплекса симптомов (сердечная недостаточность, аритмия, недостаточность периферического кровообращения – шок, цианоз, сердечные шумы), позволяющих заподозрить патологию сердца у новорожденных, и определяющих тактику ведения этого контингента больных в первые часы, дни, месяцы жизни<sup>[1,14,16,22]</sup>.

Первичная дифференциальная диагностика порока и оценка тяжести состояния ребенка предполагают обязательное физикальное обследование больного (оценка выраженности артериальной гипоксемии и степени сердечной недостаточности) с проведением диагностических проб; оценку пульсации и измерения артериального давления на верхних и нижних конечностях; аускультацию сердца и сосудов. При наличии соответствующих возможностей (исследование КЩС, Рё-граммы, ЭКГ, ЭхоКГ-диагностика) в роддоме или в поликлинике по месту жительства следует подтвердить возникшее подозрение на наличие ВПС. Если таких возможностей нет, то требуется безотлагательная (в тяжелых случаях) или плановая (при стабильном состоянии) консультация специалиста для определения дальнейшей тактики лечения ребенка: наблюдение, терапия или экстренный перевод на неотложное оперативное лечение.

В случаях быстрого нарастания ацидоза и сердечной недостаточности следует незамедлительно организовать адекватные условия транспортировки новорожденных в кардиохирургический стационар для оперативного лечения ВПС, в ряде случаев перед переводом ребенка необходимо провести интенсивную медикаментозную терапию с целью стабилизации состояния.

Выездные кардиологические бригады дают возможность непосредственно в роддомах проводить диагностику врожденной патологии системы кровообращения, оценивать необходимость и целесообразность экстренного перевода новорожденных в кардиохирургический стационар и обеспечивать адекватные условия в момент их транспортировки.

Таким образом, успех лечения определяется слаженностью работы акушерской, неонатальной и кардиологической служб.

Медикаментозная терапия ВПС должна быть основана на знаниях патофизиологии ВПС, и, при планировании терапии, необходимо избегать мероприятий, утяжеляющих имеющиеся гемодинамические нарушения. Речь идет, прежде всего, о реакции открытого артериального протока (ОАП) на кислород и простагландины группы *E* ( $\text{ПГЕ}_1$ ) у дуктус-зависимых ВПС, а также о влиянии различных препаратов на общелегочное сопротивление и, соответственно, на легочный кровоток в случаях высокой реактивности легочного сосудистого русла у новорожденных.

### **3 ЭТАП – ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ КВАЛИФИЦИРОВАННОЙ ПОМОЩИ**

Возможность оказания специализированной квалифицированной помощи новорожденным с ВПС является одним из основных условий сохранения здоровья этих детей. При этом помощь может быть как кардиологическая, так и кардиохирургическая, в зависимости от потребностей больного ребенка. Уровень оказания этой помощи, в большой степени, связан со степенью тяжести, типом порока сердца и возможностями непосредственных участников лечебного процесса. Так, при некоторых пороках сердца, помощь может быть оказана непосредственно в родильном доме или региональных отделениях (перевязка открытого артериального протока, закрытая атриосептостомия – процедура Рашкинда), при других, более сложных ВПС – в условиях федеральных специализированных центров с возможностью оказания анестезиологического пособия, искусственного кровообращения, реанимационных мероприятий. Однако необходимо отметить ведущую роль детского кардиолога на этом этапе. Детский кардиолог, работая как в кардиологическом, так и в кардиохирургическом отделениях, во многом определяет его возможности, непосредственно взаимодействуя с диагностическими, хирургическими, реанимационными и реабилитационными службами. На этом уровне, в первую очередь, проводится углублённое, уточняющее топический диагноз исследование с применением высокотехнологичных методов (высокоточное многомерное ЭХОКГ исследование, МРТ, ЯМР и др.); оценивается состояние ребенка, составляется план и проводится подготовка к хирургической коррекции патологии (при

необходимости многоэтапная) в виде радикального, паллиативного или гемодинамического пособия с последующим выхаживанием ребенка в условиях реанимационного и кардиологического отделений.

Таким образом, важнейшими составляющими этого этапа являются: планирование, подготовка и выполнение коррекции ВПС с проведением, в дальнейшем, реабилитационных мероприятий и наблюдения за ребенком.

#### **4 ЭТАП – ПРОВЕДЕНИЕ АДЕКВАТНОГО МОНИТОРИНГА И ФОРМИРОВАНИЕ РЕГИСТРОВ**

Проведение мониторинга как беременных женщин с диагностированным ВПС или нарушениями ритма у плода, так и детей, родившихся с ВПС, абсолютно необходимо для адекватного наблюдения и своевременного оказания помощи. Поэтому четвертый этап оказания специализированной помощи детям с ВПС заключается в проведении адекватного мониторинга и формировании регистров беременных женщин, угрожаемых по рождению детей с ВПС, и детей, родившихся с ВПС. Ведущими специалистами России в области врожденной патологии системы кровообращения была разработана схема формирования государственного регистра детей с врожденными аномалиями системы кровообращения. Она предполагает обязательную одновременную передачу информации из женских консультаций в родильные дома, а из родильных домов – незамедлительно в детскую поликлинику по месту жительства родителей, в региональный кардиохирургический центр, и, в последующей передаче этой информации непосредственно в Федеральные специализированные центры.

Такая система позволяет иметь информацию о возрасте ребенка на момент выявления порока, об учреждении, где впервые диагноз был установлен, о состоянии пациента при первичном осмотре, выполненных лечебно-диагностических мероприятиях и клинике, где они проводились, об исходе заболевания и послеоперационном восстановительном лечении и реабилитации. Эти мероприятия дают возможность проводить четкий статистический учет врожденной кардиальной патологии и оценивать адекватность лечебной тактики в каждом конкретном случае: своевременность выполненного оперативного лечения, эффективность терапии в до- и послеоперационном периодах, а также качество реабилитации. Регистр детей с врожденной патологией должен постоянно пополняться также за счет детей с ВПС, выявленными участковыми педиатрами в амбулаторных условиях, или врачами в стационаре.

Таким образом, на степень критического состояния по ВПС влияют:

1. Время постановки диагноза, его качество и достоверность.
2. Возраст и состояние на момент госпитализации в к/х

3. Условия транспортировки
4. Выраженность клинических симптомов ВПС
5. Сопутствующая патология
6. Адекватность дооперационной интенсивной терапии

Алгоритмы действия, разработанные и представляемые в нашей лекции, отражают все эти этапы, определяя как диагностические, так и лечебные и организационные меры для уменьшения степени, купирования или предотвращения развития критического состояния по пороку у новорожденного.

Нам представляется необходимым более подробно остановиться на действиях неонатологов-кардиологов на 2 этапе оказания помощи – на уровне родильных домов, отделений новорожденных и детских поликлиник. От их действий, своевременной реакции и ее соответствия топическому диагнозу во многом зависит состояние ребенка и исход хирургического лечения. Круг задач, решаемых этими врачами достаточно широк: это подтвердить и определить тип ВПС; принять решение о лечебной тактике; сориентироваться в сопутствующей патологии и, при необходимости, обеспечить консультации специалистов; определить необходимость и возможность транспортировки новорожденного в кардиохирургический центр. При этом, все диагностические мероприятия должны сопровождаться взвешенными лечебными шагами, направленными на купирование проявлений того или иного процесса, а не просто констатацией фактов об их наличии. Это положение является принципиально важным – своевременно диагностировать и профессионально грамотно действовать!

Основой нашей лечебной тактики можно считать некоторые правила, выполнение которых распространяется, в общем, на все критические ВПС. Проводимая терапия:

- Должна учитывать наличие у новорожденных высокой реактивности легочного сосудистого русла
- Должна избегать мероприятий, утяжеляющих имеющиеся гемодинамические нарушения - снижение общелегочного сопротивления в результате терапии усиливает легочный кровоток, вследствие чего повышается объемная нагрузка на сердце (преднагрузка). При дуктус-зависимых пороках необходимо помнить о возможных реакциях ОАП на различные лечебные мероприятия
- Должна быть основана на знаниях патофизиологии ВПС

К сожалению, в кратком обзоре невозможно показать все разработанные нами лечебно-диагностические алгоритмы, поэтому представляем некоторые алгоритмы действия при основных типах ВПС.

## **Транспозиция магистральных артерий.**

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) - летальный порок, **при котором в 100% случаев развивается критическое состояние новорожденного ребенка**, и занимающий 5-7% среди всех врожденных пороков сердца (Fyler D.C., Buckley L.P., Hellenbrand W. et al., 1980). При этом пороке магистральные сосуды транспонированы или перемещены, то есть аорта отходит от морфологически правого желудочка, а легочная артерия от морфологически левого желудочка. Существующие классификации учитывают или анатомические варианты (D, L, ОТМС), или наличие сопутствующих ВПС (простая, сложная ТМС), или гемодинамические особенности (полная, корригированная).

Клинически различают следующие варианты порока: с нормальным, увеличенным или уменьшенным легочным кровотоком. При данном пороке большой и малый круг кровообращения функционируют отдельно друг от друга. Жизнеспособность ребенка зависит от наличия и величины естественно существующих или искусственно созданных сообщений между обоими кругами кровообращения (ООО, ОАП, ДМЖП).

Критическое состояние обусловлено выраженной артериальной гипоксемией и развитием тяжелого метаболического ацидоза. При ТМА большой и малый круги кровообращения параллельны. Выживаемость детей при этом пороке определяется размерами фетальных коммуникаций (межпредсердного сообщения (МПС) и артериального протока (ОАП)), обеспечивающих межциркуляторное смешивание крови.

Современный уровень кардиохирургии позволяет выполнять анатомическую коррекцию порока, которая приводит к практическому выздоровлению большинства пациентов с ТМА. Успех хирургического лечения определяется ранней диагностикой порока и своевременностью комплекса интенсивной терапии, необходимой вследствие быстрого нарастания гипоксемии и развития критического состояния.

Основным клиническим симптомом простой ТМС является выраженный цианоз. Он также отмечается при состояниях, не связанных с кардиальной патологией. Это, как правило, дыхательная недостаточность, связанная с патологией легких (пневмония, респираторный дистресс-синдром), неврологической патологией, диафрагмальной грыжей.

Отсутствие возможности проведения рентгенографии, анализа газового состава крови и эхокардиографии во многих роддомах затрудняет проведение дифференциального диагноза. Однако следующие особенности клинической картины помогают заподозрить ТМА: хорошие росто-весовые показатели и оценки по Апгар при рождении, наличие «светлого» промежутка (несколько



часов) после рождения, появление цианоза на фоне отсутствия признаков дыхательной недостаточности (одышка, хрипы, гиперкапния, дыхательный ацидоз), отсутствие шума в сердце, отсутствие реакции на кислород.

При подозрении на ТМС следует начинать терапию, которую можно разделить на симптоматическую и патофизиологическую.

**Симптоматическая терапия** направлена на предупреждение и коррекцию последствий системной гипоксемии и включает коррекцию ацидоза, электролитного состава крови, ОЦК, снижение потребности в кислороде путем согревания больного, седации и в некоторых случаях искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для исключения работы по дыханию.

**Патофизиологическая терапия** направлена на увеличение размера межциркуляторных сообщений (выполнение закрытой баллонной атриосептостомии и/или инфузия простагландинов группы Е (ПГЕ) для поддержания функции ОАП) и усиление легочного кровотока (снижение сосудистого сопротивления легких путем инфузии простагландинов, ингаляции оксида азота, в некоторых случаях кислорода); и снижения вязкости крови при поддержании адекватного объема циркулирующей крови.

Рассматривая алгоритм действий при подозрении на транспозицию магистральных сосудов необходимо учитывать, что при определении тактики ведения новорожденного с ТМС важными являются следующие моменты:

1. Кислород противопоказан в первые часы и дни жизни, так как он может привести к быстрому закрытию ОАП.

2. Инфузионная терапия с умеренным положительным балансом необходима и не может привести к развитию тяжелой недостаточности кровообращения.

3. Препараты простагландинов должны назначаться в минимально эффективной дозе для исключения нарушений дыхания ( $0,02 \text{ мкг/кг/мин ПГЕ}_1$ ) и кратковременно, поскольку в результате повышения кровоточивости и гидрофильности тканей может усугубиться неврологическая симптоматика и осложниться работа хирурга.

4. Маркером непосредственной угрозы жизни и показанием для ИВЛ является не гипоксемия, а развитие декомпенсированного метаболического ацидоза.

5. Необходимо учитывать, что ИВЛ ухудшает условия для перекрестного сброса на межпредсердном сообщении, так как создает постоянное положительное внутригрудное давление.

На уровне роддома возможно проведение симптоматической терапии и инфузии простагландинов. По нашим данным, около трети новорожденных с простой ТМС в дооперационном периоде нуждаются только в

симптоматической терапии. Поэтому первичная диагностика и своевременная дооперационная терапия в роддоме позволят увеличить число детей с ТМА, поступающих в специализированные кардиохирургические клиники.

Наши наблюдения за последние 10 лет (с 1999 по 2011 гг.) показали, что всего за указанный срок в отделение поступило 385 новорожденных пациентов с простой ТМА, соотношение девочек:мальчиков было 1:2,6. Всем пациентам первоначально проводится симптоматическая терапия, включающая в себя: согревание пациента в закрытом подогреваемом кувете с увлажненным воздухом; инфузионную терапию (коррекцию ОЦК, электролитного и кислотно-основного состава крови); терапию сопутствующей патологии (гипербилирубинемии, геморрагической болезни новорожденных, общего отека новорожденных).

План рекомендуемого обследования новорожденного с ТМА в специализированном отделении: общеклинические методы исследования; рентгенография грудной клетки; клинический и биохимический анализ крови; анализ газового и кислотно-основного состояния капиллярной крови; комплексное эхокардиографическое обследование с использованием цветной доплерографии; электрокардиография в стандартных и грудных отведениях.

При сохранении тенденции к развитию метаболического ацидоза, вследствие сохраняющейся выраженной артериальной гипоксемии, пациентам необходима патофизиологическая терапия. Основой патофизиологического лечения является факт перекреста кровообращения между малым и большим кругами на уровне межпредсердного сообщения (овального окна) и открытого артериального протока. Поэтому в терапии критического состояния у пациентов с ТМА с 1979 года используются препараты ПГЕ. Они увеличивают легочный кровоток, вызывают открытие артериального протока и рост объема межциркуляторного смешивания. По данным литературы, у новорожденных с простой ТМА обычно отмечается быстрый ответ на введение ПГЕ<sub>1</sub> в дозе 0,1 мкг/кг/мин с очевидным повышением артериальной оксигенации (повышение среднего  $PO_2$  на 47,8%).

Закрытая баллонная атриосептостомия в настоящее время занимает ведущее место в плане подготовки новорожденных с ТМА к хирургическому лечению. Предложенная в 1966 году Миллером (W.W.Miller) и Рашкиндом (W.J.Rashkind), она коренным образом изменила судьбу пациентов с ТМА. Выполнение процедуры по «классической» методике возможно только в центрах, оснащенных дорогостоящим ангиографическим оборудованием. Однако, транспортировка новорожденных, находящихся в критическом состоянии, в специализированный центр не всегда возможна. Стремительное развитие эхокардиографии в последние десятилетия позволило использовать

ультразвук в качестве метода контроля при выполнении процедуры Рашкинда. Показаниями к проведению закрытой баллонной атриосептостомии является размер межпредсердного сообщения (МПС) менее 2,5 мм; признаки левопредсердной гипертензии при наличии функционирующего ОАП (турбулентный характер сброса на МПС с градиентом давления между предсердиями выше 8 мм рт.ст., выгибание МПС в сторону ПП по данным ЭХО-КГ с использованием доплеровского исследования); противопоказания для проведения терапии ПГЕ<sub>1</sub> (геморрагическая болезнь новорожденных, внутричерепные кровоизлияния); осложнения в результате терапии ПГЕ<sub>1</sub> (стойкие нарушения дыхания при нецелесообразности перевода ребенка на длительную ИВЛ); невозможность хирургического лечения ВПС в ближайшие сутки.

Таким образом, процедура Рашкинда может проводиться под ультразвуковым контролем в условиях палаты интенсивной терапии отделения новорожденных на самостоятельном дыхании или в отделении реанимации на ИВЛ, а так же в рентгенооперационной под рентгенологическим или комбинированным (рентгенологическим и ультразвуковым) контролем. Для проведения процедуры используются катетеры Рашкинда (Medtronic, Bard) размерами 4, 5 и 6F.

Таким образом, алгоритм ведения новорожденного с транспозицией магистральных сосудов включает в себя следующие этапы:

1. Перед организацией экстренного перевода в специализированное лечебное учреждение необходимо начинать симптоматическую терапию, заключающуюся в согревании больного, проведении инфузионной терапии с коррекцией ОЦК, кислотно-основного и электролитного состава крови. При сохранении ацидоза все пациентам должны быть назначены ПГЕ в дозе 0,02 мкг/кг/мин.

2. Не рекомендуется использовать ПГЕ<sub>1</sub> свыше 3 суток.

3. Неотложная атриосептостомия показана пациентам с рестриктивным МПС (менее 2,5 мм), осложнениями терапии ПГЕ<sub>1</sub> и тем, кому невозможно оперативное вмешательство в ближайшие трое суток.

4. У новорожденных первых 72 часов жизни без воспалительных проявлений в пупочной области катетеризацию сердца необходимо начинать с катетеризации пупочной вены.

5. В качестве эхокардиографических признаков эффективности процедуры должны использоваться увеличение размера до 5 мм и появление флоттирующих краев межпредсердного сообщения.

6. Все дети незамедлительно должны направляться в кардиохирургический стационар для своевременного проведения коррекции порока сердца.

### **Обструктивные пороки дуги аорты**

Типичная коарктация аорты — врожденное сегментарное сужение или полная атрезия в области перешейка аорты, на границе дистального отдела дуги и нисходящего отдела аорты. Порок может быть изолированным или сочетаться с другими врожденными пороками сердца (ВПС), что оказывает значительное влияние на течение и прогноз заболевания. Разница между условиями кровообращения выше и ниже сужения составляет основную патофизиологическую и клиническую характеристику коарктации аорты независимо от анатомии порока.

В зависимости от степени гемодинамических нарушений и времени их возникновения в ходе онтогенеза могут возникнуть различные врожденные обструктивные поражения дуги аорты: перерыв, атрезия, тубулярная гипоплазия, юктадуктальная коарктация.

Коарктация аорты относится к критическим врожденным порокам сердца периода новорожденности. По классификации А.В.Покровского, выделяют 4 типа:

**I тип** изолированная коарктация аорты;

**II тип** сочетание коарктации аорты с открытым артериальным протоком;

**III тип** сочетание коарктации с другими ВПС;

**IV тип** атипично расположенная коарктация аорты.

Частота встречаемости этого порока среди критических врожденных пороков сердца составляет 10%. Современные диагностические методики позволяют выявлять ВПС не только в первые часы жизни ребенка, но и пренатально. Ежегодный рост новорожденных с обструктивными поражениями дуги и перешейка аорты объясняют актуальность данного вопроса с точки зрения диагностики, лечения и профилактики. При этом наличие выраженной коарктации аорты, особенно в сочетании с другими сложными ВПС (гипоплазия ЛЖ, ТМС и другие) является причиной быстрого развития критического состояния, и, в связи с этим, безотлагательность хирургического лечения становится объективной необходимостью.

Критическая коарктация аорты является дуктус-зависимой патологией. Во внутриутробном периоде данный порок не оказывает влияния на развитие плода. Это обусловлено тем, что вследствие особенностей внутриутробной гемодинамики ОАП функционирует, а область перешейка аорты и в норме бывает сужена. Кровоснабжение коронарных артерий, сосудов головного мозга

и верхних конечностей происходит за счет выброса крови из левого желудочка. Через перешеек аорты протекает не более 15% всего выброса левого желудочка. В обеспечении системного кровотока основную роль играет правый желудочек, и кровоснабжение нижней половины туловища осуществляется за счет открытого артериального протока. После рождения происходит закрытие открытого артериального протока и, при наличии истинной коарктации аорты, это приводит к снижению кровотока в нисходящей аорте с гипоперфузией нижней половины туловища и внутренних органов и повышению давления в брахиоцефальных сосудах и левом желудочке.

Тяжесть состояния новорожденных с критическими обструктивными поражениями дуги и перешейка аорты обусловлена прогрессирующей сердечной недостаточностью, гипоперфузией нижней половины туловища, развитием метаболического ацидоза. Выживаемость детей при этих пороках определяется функционированием открытого артериального протока, обеспечивающим кровоток в нижней половине туловища. Прогноз при перерыве дуги аорты и критической коарктации аорты и уровень смертности зависят от степени сопутствующих аномалий, времени диагностики и тактики дооперационного ведения больного.

В большинстве случаев проявления порока начинаются с нарушения дыхания - тахипноэ, одышки, наполнение пульса на руках и ногах различное: на нижних конечностях пульсация может не определяться или быть ослабленной. Как уже отмечалось, у новорожденных физиологическая узость перешейка аорты создает градиент давления между давлением на руках и давлением на ногах, который у 16% детей превышает 20, а может достигать и до 30 мм рт. ст. Однако, как правило, у здоровых детей он быстро снижается в течение нескольких дней, а при наличии истинной коарктации, наоборот, нарастает. При перерыве дуги аорты в зависимости от анатомического варианта имеется различное наполнение пульса на конечностях. При типе А пульс на руках выше, чем на ногах, а при типах В и С отмечается снижение пульса на ногах и левой руке. При коарктации аорты и перерыве дуги аорты (тип А) в сочетании с аномальным отхождением правой подключичной артерии отмечается снижение пульса на правой руке, при перерыве дуги аорты (тип В) в сочетании с аномальным отхождением правой подключичной артерии - на всех конечностях. Прогностически плохим признаком является исчезновение пульса на ногах, что свидетельствует о закрытии артериального протока. В дальнейшем симптомы недостаточности кровообращения прогрессируют, отмечается одышка, тахикардия, задержка жидкости, периферические отеки, гепатомегалия, крепитирующие хрипы в легких. У новорожденных с дуктус-зависимой патологией при закрытии артериального протока возможно резкое

ухудшение состояния в связи с развитием синдрома низкого сердечного выброса. Развивается декомпенсированный метаболический ацидоз. Ишемическое повреждение печени приводит к повышению концентрации в крови трансаминаз и лактатдегидрогеназы, кишечника - к некротизирующему энтероколиту, почек - олигоурии, повышению содержания в крови креатинина и мочевины. Неблагоприятным прогностическим признаком является уровень мочевины в крови более 12 ммоль/л.

1. На электрокардиограмме отмечается отклонение электрической оси сердца вправо, признаки перегрузки правых отделов сердца.
2. При рентгенологическом обследовании наблюдается усиление легочного рисунка, кардиомегалия.
3. Точную топическую диагностику коарктации и перерыва дуги аорты можно получить с помощью эхокардиографии.
4. Ангиокардиография, а именно аортография – позволяет определить место коарктации или перерыва дуги аорты, оценить степень гипоплазии, расположение сосудов, расстояние между прерванными сегментами дуги аорты.
5. Компьютерная томография – позволяет проводить не только точную топическую диагностику, но и использовать 3D и 4D реконструкции для получения пространственного изображения различных структур, их взаимоотношений и функциональных характеристик.

Период новорожденности является наиболее критическим возрастом, в котором наблюдается высокая естественная смертность при данном пороке. Для подтверждения у новорожденного критического обструктивного поражения дуги аорты и оказания безотлагательной помощи ему в экстренном порядке следует транспортировать в кардиохирургический стационар.

В целях стабилизации состояния и создания благоприятного фона для оперативного лечения необходима интенсивная терапия, в основе которой лежат два принципа: сохранение кровотока по ОАП путем инфузии простагландинов группы Е и обеспечение адекватного соотношения между системным и легочным кровотоком.

Инфузия ПГЕ<sub>1</sub> позволяет не только сохранить кровоток в нисходящую аорту через открытый артериальный проток, но и приводит к релаксации дуктальной ткани в стенке аорты в зоне коарктации. Одновременно снижается легочное сосудистое и общепериферическое сопротивление. До введения в практику простагландинов группы Е бороться с критическим состоянием пациента, обусловленным закрытием артериального протока сразу после рождения, было очень трудно. Новорожденные оперировались в

декомпенсированном состоянии - в стадии анурии и метаболического ацидоза, часто исход был фатальным. С началом инфузии простагландинов состояние больных может относительно стабилизироваться: исчезает метаболический ацидоз, улучшается мочеотделение, уменьшается постнагрузка на левый желудочек. Это простое решение позволяет на некоторое время отложить операцию для стабилизации состояния больного.

В ряде случаев для поддержания адекватного сердечного выброса показана инфузия кардиотоников. Наиболее часто используются такие препараты, как допамин, добутамин, адреналин. В некоторых случаях, особенно при наличии дополнительных ВПС, несмотря на проводимое лечение, сердечная недостаточность прогрессирует с развитием отека легких или кардиогенного шока. При прогрессирующей сердечной недостаточности показано проведение искусственной вентиляции легких. Вентиляционные параметры должны быть отрегулированы так, чтобы поддерживать легочное сосудистое сопротивление высоким, избегая легочной гиперволемии, и не допускать закрытия артериального протока. Эта цель может быть достигнута ограничением применения гипероксических газовых смесей (вентиляцией воздухом), с высоким значением РЕЕР (до 10 мбр) и поддержанием  $pCO_2$  на уровне 40-45 мм рт. ст., так как высокий  $pO_2$  уменьшает легочное сосудистое и увеличивает системное сосудистое сопротивление, распределяя поток крови так, что большое количество крови остается в сосудах малого круга кровообращения.

Наши исследования показали, что при необходимости патогенетическая терапия должна быть начата в процессе экстренной транспортировки новорожденного в кардиохирургический стационар:

✓ **Сохранение кровотока по ОАП (1<sup>й</sup> принцип)**

✓ **Обеспечение адекватного соотношения системного и легочного кровотоков (2<sup>й</sup> принцип)**

- Инфузия ПГЕ
- Ограничение жидкости
- Диуретики
- Кардиотоники
- ИВЛ

Коррекция метаболического ацидоза путем инфузионной терапии с ограничением жидкости до 12 мл/кг/ч, введением диуретиков, инфузией кардиотоников (допамина, добутамина, адреналина), искусственной вентиляцией легких (вентиляция воздухом с высоким значением РЕЕР (до 10 мбр) и поддержанием  $pCO_2$  на уровне 40-45 мм рт. ст. для сохранения легочнососудистого сопротивления на высоком уровне).

✓ После стабилизации состояния следует проводить хирургическое лечение.

**Открытый артериальный проток (в том числе у недоношенных детей).**

Открытый артериальный проток (ОАП) у недоношенных детей выделяется зарубежными исследователями как отдельная нозологическая единица, что связано с патофизиологическими особенностями течения данного ВПС. Чем меньше гестационный возраст новорожденного, тем чаще у него диагностируют ОАП. По данным ВОЗ, каждая 10я беременность заканчивается рождением недоношенного ребенка, при этом из года в год увеличивается количество преждевременных родов. Сам факт невынашивания беременности следует отнести к фактору потенциального риска развития сердечно-сосудистой патологии у ребенка. В последнее время частота данной нозологической формы ВПС растет в связи со значительными успехами в области интенсивной терапии новорожденных, повышением показателя выживаемости и более благоприятным прогнозом у преждевременно рожденных маловесных детей. Различное клиническое течение ОАП у недоношенных детей требует индивидуального подхода при выборе метода лечения: можно ли его вести консервативно или требуется срочное оперативное вмешательство?

Диагностика ОАП, прежде всего, его гемодинамической значимости, должна проводиться на основании осмотра, пальпации, аускультации с лабораторным и инструментальным подтверждением в дальнейшем, прежде всего, наличия ОАП с последующим определением его гемодинамической значимости. Обследование недоношенных младенцев с открытым артериальным протоком должно быть комплексным и включать: клинико-анамнестический анализ; электрокардиографию; рентгенографию органов грудной клетки; одномерную и двухмерную эхокардиографию, доплерэхокардиографию; оценку газового состава и кислотно-щелочного статуса крови.

Для оценки гемодинамической значимости ОАП следует использовать коэффициенты и ЭхоКГ-параметры, такие как:

- размер и форма ОАП;
- направление шунтирования крови по ОАП;
- увеличение ЛЖ и возможные изменения его контрактильной функции (КДР, КДО и ФВ ЛЖ);
- расширение ЛА и давление в ЛА;
- обратный или отсутствующий диастолический поток в нисходящей аорте;



- отношение ЛП/Ао  $> 1,2$ ;
- отношение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ к диаметру корня аорты ( $LVIDd/Ao$ )  $> 1,92$ ;
- коэффициент отношения диаметра легочной артерии к диаметру аорты ЛА/Ао, который был введен для оценки степени увеличения легочной артерии. Он позволил нам трактовать степень увеличения легочной артерии и явился аналогом индекса Мура, рассчитываемого по данным рентгенографии. Помимо этого, мы оценивали КДО ПЖ и давление в ПЖ по недостаточности трикуспидального клапана

При анализе газового состава капиллярной крови для этих пациентов характерны признаки метаболического ацидоза и изменение показателя  $SatO_2$  (%); до операции –увеличение  $pCO_2$  и снижение оксигенации  $pO_2$  и  $SatO_2$ , а также рН и ВЕ, что, по нашему мнению, связано с выраженной дыхательной недостаточностью (дыхательный ацидоз) на фоне декомпенсации состояния ребенка по ВПС. У многих детей на ИВЛ, по нашим наблюдениям, имели место увеличение  $pCO_2$ , снижение оксигенации и рН с дефицитом буферных оснований (ВЕ).

Рентгенологическое исследование в до- и послеоперационном периоде дает возможность оценить состояние легочного рисунка и размеры сердечной тени (до операции усиление легочного сосудистого рисунка и увеличение кардиоторакального индекса (КТИ)  $> 55\%$  мы наблюдали у большинства детей (69,4%).

Допплерэхокардиографическое исследование является основным методом диагностики данной патологии, так как позволяет судить о гемодинамической значимости ОАП. Мы столкнулись с трудностями при визуализации ОАП у данного контингента больных, находящихся на ИВЛ: небольшие размеры межреберных промежутков маловесного младенца и увеличение воздухонаполнения легких при ИВЛ обуславливали маленький размер «акустического окна». «Жесткие» режимы вентиляции опосредованно повышают давление в системе легочной артерии, что приводит к изменениям гемодинамики при данном ВПС, например, уменьшается лево-правое шунтирование крови по ОАП или усиливается право-левое. Перегрузки левых отделов сердца у детей, находящихся на ИВЛ, позволяют получить представление о гемодинамической значимости ОАП.

Таким образом, длительное естественное течение открытого артериального протока значительно утяжеляет соматическое состояние недоношенного младенца, а длительно проводимая ИВЛ способствует присоединению осложнений и летальному исходу.

Гемодинамическая значимость ОАП предполагает проведение следующей терапии:

- ограничение жидкости (несмотря на то, что недоношенные нуждаются в относительно большом объеме жидкости для восполнения потерь, ограничение жидкости у тех детей, которые находятся на ИВЛ, снижает легочное венозное давление и опосредованно увеличивает легочный compliance, что может способствовать прекращению ИВЛ);
- назначение мочегонных препаратов (фуросемид 1 мг/кг с каждой дозой индометацина) с поддержанием гематокрита более 40%;
- парентеральное применение ибупрофена («Педеа»®, Nicomed) 10 мг/кг, а через 24 часа 5 мг/кг <sup>x</sup> 2 р или индометацина 0,2 мг/кг внутривенно через 12 ч до 3 дней; возможны повторные курсы (противопоказания: гиперазотемия, тромбоцитопения, кровоточивость, язвенно-некротический энтероколит, гипербилирубинемия);
- для новорожденных, находящихся в тяжелом состоянии с клиническими и ЭхоКГ-признаками дисфункции ЛЖ, системным ацидозом и олигоурией, дигоксин и другие инотропные препараты должны оставаться в резерве.

Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, зависимость от ИВЛ и кислорода, клинические проявления сердечной и дыхательной недостаточности, а также инструментальное подтверждение значимости ОАП являются показаниями к хирургическому лечению ОАП. Таким образом, разработанные нами алгоритмы оказания помощи недоношенным новорожденным с ОАП, а именно: диагностика ВПС «на местах», при необходимости перевод в кардиохирургический стационар, комплексное обследование и подготовка к оперативному вмешательству, операция с последующим переводом в реанимационное отделение 2<sup>го</sup> этапа с целью выхаживания этих детей, можно считать оптимальным для применения в практическом здравоохранении.

**В дальнейшем,** независимо от топики и типа критического ВПС, всем новорожденным должна быть оказана хирургическая помощь. Экстренный перевод на операцию определяется:

- Выраженностью тех или иных клинических и анатомических проявлений кардиальной патологии
- Адекватностью условий в момент транспортировки новорожденных с критическими ВПС (тяжесть их состояния, условия перевозки, дальность расстояния, возможности оказания медицинской помощи в пути следования)

Помимо тяжести состояния младенца, в большой степени определяемое течением ВПС, на исход лечения значительное влияние оказывают также особенности и нарушения функции внесердечных органов и структур. Анализируя результаты хирургического лечения ВПС у новорожденных и младенцев, ведущие кардиохирургические клиники мира и небольшие региональные центры, в настоящее время большое внимание уделяют не только развитию хирургической техники, но и особенностям периоперационной курации новорожденных и детей до 1 года.

Мы в своей работе, при изучении различных факторов риска, рассматривали шесть основных признаков (характеристик соматического состояния ребенка), которые, по нашим наблюдениям, в наибольшей степени влияли на выживаемость детей. В результате была сформирована группа факторов, сопоставимая с отягощающими состоянием признаками, изучаемыми в литературе. Каждый из них оказывал достоверное влияние на летальность: степень недоношенности и наличие гипотрофии ( $p < 0,05$ ), ранний неонатальный возраст – до 7 суток жизни ( $p < 0,05$ ). Наибольшее значение при этом имели сочетание малого веса до 3,0 кг и недоношенности ( $p < 0,00001$ ), синдромальные формы ВПС и МВПР ( $p < 0,00001$ ), ВУИ ( $p < 0,00001$ ), ИВЛ до операции ( $p < 0,00001$ ), соматические заболевания ( $p < 0,0001$ ). Наши наблюдения подтвердили, что у детей без факторов риска исходы хирургического лечения являются наиболее благоприятными, независимо от типа вмешательства. Однако, характеризуя тяжесть соматического состояния больного количеством факторов вне зависимости от их сочетания, мы пришли к выводу, что каждое прибавление одного фактора лавинообразно ухудшает исходы лечения ( $p < 0,000001$ ). При этом «критическим» уровнем можно с уверенностью считать сочетание трех факторов риска. На основании полученных данных были сформулированы конкретные динамические шаги в лечении детей в зависимости от факторов риска, повлиявшие как на увеличение числа оперированных новорожденных за эти годы, так и на значительное снижение (в 2,5 раза) общей хирургической летальности в этой группе (до 10%).

Основным подходом в детской кардиологии при наличии осложненных пациентов считаем разработку индивидуальных программ с учетом факторов риска. В осложненных случаях эти программы должны содержать весь комплекс «защитных» мер.

Таким образом, индивидуализация программ подготовки к операции и выхаживания новорожденных с учетом факторов риска будет позитивно влиять на улучшение исходов лечения у новорожденных и младенцев с ВПС. Однако отличительной особенностью кардиохирургии в неонатальном периоде является «невозможность выжидать», пока ребенок наберет вес, вылечится от

ВУИ, вентилятор-ассоциированной пневмонии, стабилизируется по сердечной недостаточности после длительной транспортировки и так далее. Расширение показаний к операции с уверенным положительным исходом возможно при повышении качества самой хирургии, анестезиологического пособия и выхаживания, включая ведение детей в раннем послеоперационном периоде.

Именно поэтому детские кардиологи, специалисты неонатального возраста, должны ориентироваться в основных хирургических подходах кардиохирургии новорожденных.

Строго говоря, мы имеем 3 позиции при решении вопроса о типе хирургического вмешательства у ребенка с ВПС:

1. «Благоприятная» анатомия + стабильное клиническое состояние – необходима радикальная коррекция

2. «Сложная» анатомия – показано паллиативное (гемодинамическое) вмешательство

3. «Благоприятная» анатомия + критическое состояние по ВПС и

«Благоприятная» анатомия + тяжелая соматическая патология

– именно в этих случаях возникает наибольшее количество вопросов и трудностей при определении его тактики (радикальная или паллиативная) и подготовке новорожденного к хирургическому вмешательству.

Для понимания методологии процесса, необходимы, в первую очередь базовые понятия. Формулируя определение радикальности и паллиативности на современном этапе, мы считаем, что:

**Радикальная коррекция** – это сохранение двухжелудочкового кровообращения (с системным левым желудочком), обеспечивающего нормальный рост всех отделов сердца и магистральных сосудов; отсутствие шунтов справа-налево, отсутствие анатомических оснований для сердечной недостаточности (дисфункции клапанов, септальных дефектов, стенозов магистральных сосудов)

**Паллиативное вмешательство** – это устранение одного из клинических симптомов ВПС (цианоз, НК, ЛГ и т.д.) без коррекции анатомических компонентов самого порока

Наш выбор определяется: анатомическими особенностями порока, клиническим состоянием и нехирургическими факторами риска и организационными факторами. Расширяя представленную структуру, мы более подробно можем сформулировать основные параметры, которые влияют на принятие решения:

**1) Анатомические особенности порока:**

а) Морфо-функциональные характеристики структур сердца и крупных сосудов;

б) При выполнении ПВ возможности динамического роста структур с перспективой выполнения РК ВПС;

**2) Клиническое состояние:**

а) Исходная тяжесть клинического состояния, обусловленная течением самого порока;

б) Исходная тяжесть клинического состояния, обусловленная сопутствующими состояниями/заболеваниями;

**3) Организационные факторы:**

а) Возможности клиники;

б) Опыт хирурга.

Итак, при развитии критического состояния по ВПС необходимо обращаться к алгоритмам, а в случае тяжелой сопутствующей патологии – работать по индивидуальным программам с учетом факторов риска. Особенно целесообразным при планировании хирургического подхода – и это непосредственно входит в сферу работы (влияния) неонатологов и детских кардиологов – учитывать количество и тип имеющихся факторов риска, используя программы с этой же направленностью на догоспитальном этапе. Эти принципы позволяют выхаживать новорожденных с тяжелой внехирургической патологией, при этом если в 1999 году в нашем центре критическим уровнем было наличие одного фактора риска, то в 2005-2007 гг. уже 3 фактора а в 2009-2011 гг – четыре фактора риска. При этом, по нашим наблюдениям, поздняя диагностика и запоздавшая госпитализация в кардиохирургических стационар, резко снижает возможность выполнения радикальной коррекции, в значительной степени увеличивая тяжесть больного по ВПС и количество факторов риска.

Диаграммы актуарной ранней послеоперационной выживаемости (по Каплану Майеру) новорожденных в НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН в сравнении по годам (2005-2007гг.. и 2009-2011гг..) демонстрируют статистически достоверное ( $p=0,00001$ ) влияние количества факторов риска на хирургическую выживаемость у детей. Можно отметить, что в 2005-2007 годах у поступающих детей не было более 4 факторов риска, а в 2009-2011 годах мы принимали пациентов с 5 и 6 факторами. При этом различия в выживаемости являются статистически достоверными. Особенно важными и основополагающими являются 2 принципа нашей (клинической) работы:

1. Тяжелая соматическая патология не должна быть определяющей в выборе тактики.

2. Необходимо выходить пациента, невзирая на то, какая выбрана тактика лечения.

Таким образом, подводя итоги, мы можем сказать, что выбор тактики базируется на: на прогнозируемой успешности в восстановлении анатомии и гемодинамики сердца и определяется с учетом рисков (индивидуальных особенностей и хирургического вмешательства). Использование алгоритмов диагностики и лечения на дооперационном этапе, разрабатываемые индивидуальные программы лечения и выхаживания новорожденных наряду с развитием смежных специальностей и расширения медикаментозных возможностей, входят в сферу непосредственной работы детского кардиолога и неонатолога и, вместе с прогрессом в кардиохирургии, определяют наши успехи. Успех невозможен без общего развития системы перинатального здоровья, развитие которой необходимо для кардинального улучшения качества помощи новорожденным, в том числе и с врожденными пороками сердца. В работах Standards For Maternity And Newborn Care. Canada 1968, Swyer PR 1970, ВОЗ 2003-2012, Sidhu H 1989, Chien LY, 2001; Papiernik E 2001, Cornette L. 2004, Kattwinkela J 2004, Berry JG 2007, Бокерия Л.А., Туманян М.Р. 2009 были сформулированы основные задачи, решаемые этой системой:

1. Пренатальное наблюдение
2. Родовспоможение и помощь родильнице
3. Неонатальная помощь
4. Консультативная помощь
5. Возможность транспортировки
6. Продвижение исследовательских программ и развитие
7. Обеспечение наблюдения в регионе (по месту жительства)
8. Наблюдение за эффективностью и координация программ с

системой общего здоровья населения

Развитие региональных объектов (регионального перинатального центра) является той отправной точкой, которая кардинальным образом повлияет на общий профессиональный уровень помощи новорожденным с ВПС.

Специализированную помощь оказывает «Рабочая группа по проблеме ВПС», формирование которой позволит сконцентрировать решение сложных лечебно-диагностических проблем в руках профессионально обученных специалистов, которые оказывают и консультативную помощь акушерам-гинекологам, неонатологам реаниматологам и педиатрам. Задачи этой группы ограничены «Функциональной диагностикой» и «Кардиологической службой».

Региональная группа по проблеме ВПС – это структурное подразделение Регионального перинатального центра, через который осуществляется связь с Федеральным центром по проблеме. Основные функции Рабочей группы включают диагностику пороков сердца, проведение патофизиологического и симптоматического лечения и, при необходимости, транспортировку

новорожденных с ВПС. Поэтому в состав Рабочей группы должна быть включена кардиологическая служба (детский кардиолог и анестезиолог-реаниматолог) и сотрудники службы функциональной диагностики. При этом для всех специалистов должно быть необходимым владение методами диагностики ВПС (в том числе эхокардиографией), базовыми вопросами интенсивной терапии и кардиореанимации новорожденных. Являясь основным звеном по проблеме ВПС в регионе, Рабочая группа решает следующие задачи:

**1. Клинический блок:**

- a) Выездные консультации по области
- b) Диагностика ВПС (пре- и постнатальная)
- c) Оценка состояния новорожденного и беременной
- d) Определение условий родовспоможения и транспортировки новорожденных с ВПС
- e) Определение показаний к экстренному переводу новорождённого в Федеральный Кардиохирургический Центр
- f) Сопровождение, в случае необходимости, новорожденного с ВПС до федерального кардиохирургического центра

**2. Образовательный и статистический блок:**

- a) Учет патологии в области
- b) Представление статистических данных на федеральный (центральный) уровень
- c) Образование

**3. Организационный блок:**

- a) Решение организационных вопросов (квота, согласие родителей и др.)
- b) Связь с Центром управления Федерального Центра

**В заключении необходимо отметить, что основным методом лечения ВПС у новорожденных является только хирургическое вмешательство, и, в настоящее время, развитие кардиохирургии новорожденных в мире позволяет оказать эффективную специализированную помощь при любом врожденном пороке сердца.** Раннее распознавание пороков сердца, установление тонического диагноза, определение степени нарушения гемодинамики и, в зависимости от этого, выбор метода лечения и оптимального срока хирургического вмешательства являются важнейшими задачами, решение которых поможет снижению как младенческой, так и общей детской летальности.

Эта помощь должна быть не только высоко профессиональной, но и оказываемой на любом уровне работы с новорожденным. Необходимо изменить мышление акушеров-гинекологов с позиций невмешательства в диагностику и

лечение ВПС у плода и новорожденного на позиции совместной планомерной работы с неонатологом и детским кардиологом, изменить отношение неонатологов и педиатров с позиции абсолютной бесперспективности детей с ВПС на позицию предполагаемого благоприятного исхода для жизни и здоровья ребенка. Только тогда можно кардинально расширить и улучшить качество оказания помощи новорожденным с пороками сердца.



## **РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

**Фролова Т.В., Охупкина О.В.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Большинство микро- и макроэлементов (МЭ), входя в состав биологически активных веществ (ферментов, гормонов, витаминов и др.) участвуют во всех процессах в организме человека.

По данным ВОЗ (2009) в пищевых рационах населения многих стран мира довольно часто фиксируется маргинальный (пограничный) уровень содержания некоторых эссенциальных МЭ: железа, цинка, меди, йода, селена и др. На сегодняшний день хорошо известны целый ряд таких серьезных заболеваний, которые связаны с дефицитом отдельных микроэлементов: йоддефицитные (эндемический зоб, кретинизм, микседема), селендефицитные (болезнь Кешана, Кашина-Бека), фтордефицитные (кариес), цинкдефицитные (болезнь Прасада) и т.д. Необходимо учитывать, что дефицит эссенциальных МЭ в пищевом рационе может способствовать развитию микроэлементного дисбаланса, потенцировать кумуляцию и усиление отрицательного воздействия токсичных и потенциально токсичных МЭ (Hg, Pb, Cd, As, Ni и др.), которые в результате деятельности сельского хозяйства, промышленности и транспорта стали повсеместными загрязнителями окружающей среды. Избыток таких загрязнителей атмосферы, как тяжелые металлы, пестициды, окись углерода, сернистый ангидрид и фотооксиданты могут стать причиной развития техногенных гипермикроэлементозов. Перечисленные загрязнители при поступлении в организм даже в относительно небольших количествах, не превышающих предельно допустимые концентрации, обладают эффектом накопления. В связи с этим между развитием органной патологии и началом воздействия ксенобиотика может пройти довольно длительный латентный период. Постепенно накапливаясь, экотоксиканты вызывают глубокие нарушения в системе ферментативного дыхания, детоксикации, антиоксидантной защиты и структуры клеточных мембран. Необходимо учитывать, что незрелость защитно-приспособительных механизмов делает организм ребенка особенно чувствительным к воздействию токсикантов и супертоксикантов, которые вызывают глубокие изменения органов и систем, серьезно влияют на формирование интеллектуальных возможностей ребенка. В последние годы все чаще ученые проводят четкие параллели между недостатком элементов в окружающей среде, загрязнением ее тяжелыми металлами и отклонениями в состоянии здоровья детей: повышение частоты распространенности аллергических, инфекционных, бронхолегочных и

онкологических заболеваний, врожденных пороков развития, нарушение формирования пика костной массы, нервно-психического и физического развития. Недостаток, равно как и избыток, химических элементов в детском организме не только запускает механизмы хронизации соматических заболеваний, но и угнетает способность к специфической иммунологической реакции на инфекционные агенты и вакцинацию. Иммунологическая недостаточность является причиной многих патологических процессов, тяжелых, рецидивирующих, хронических, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

На сегодняшний день выделяют следующие ролевые механизмы действия МЭ в иммунной системе:

1. Влияние на специфические рецепторы (Fe, Zn, Mn, Se, Al, Hg, Cr, Ni и др.)

2. Влияние на активность ферментов:

а) в составе каталитического центра ферментов (Mn - супероксиддисмутаза иммуноцитов, Se - глутатионпероксидаза, Zn - важная часть многочисленных белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков);

б) через участие в конкурентном ингибировании или активации металлоэнзимов (Zn - конкурентный ингибитор Ca, Mg-зависимой эндонуклеазы, что определило его ведущую роль в иммунной системе как антиапоптотического фактора)

3. Влияние на активность гормонов:

а) как составная часть гормонов (Zn - компонент тимозина, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы);

б) через влияние на депонирование гормонов (Zn, Cr участвуют в депонировании и стабилизации молекулы инсулина, оказывающего мультимодулирующее воздействие на все инсулинозависимые клетки организма, в том числе иммуноциты; Zn обеспечивает внутриклеточное депонирование и стабилизацию гормонов нейрогипофиза);

в) через участие в синтезе гормонов (Fe-содержащие системы цитохрома P-450 - в синтезе стероидных гормонов надпочечников, желтого тела и гонад; Fe-, Cu-содержащие ферменты - в синтезе тироидных гормонов);

г) через участие в деградации и элиминации гормонов (например, ангиотензинпревращающий фермент - Zn-зависимый);

д) через участие в механизме действия гормонов (Mn - кофактор ключевого переносчика аденилатциклазы, играющей промежуточную роль в трансдукции гормонального сигнала, Zn - структурный компонент ядерных рецепторов тироидных гормонов)

4. Влияние на белки-переносчики:

- а) альбумины;
  - б) металлотионеины, которые синтезируются в моноклеарных клетках ретикуло-эндотелиальной системы организма;
  - в) трансферрин, выполняющий функцию переноса Fe во все зависимые клетки, в т.ч. иммуноциты;
  - г) белки теплового шока - универсальные белки, синтезируемые в клетках в ответ на стрессорные воздействия (в том числе и на действие тяжелых металлов);
  - д) церулоплазмин (переносчик Cu), играющий определенную роль в регуляции клеточного иммунитета
5. Физико-химическое действие МЭ на мембраны иммуноцитов через посредничество ферментативных и неферментативных механизмов системы перекисного окисления липидов - антиоксидантная защита (Se, Cu, Zn, Mn, Fe)
6. Воздействие на презентацию, внутриклеточный процессинг и деградацию антигенов (через влияние на соответствующие рецепторы)
7. Воздействие на формирование иммунологической памяти (Zn, Se и др.)
8. Воздействие на продукцию иммуноглобулинов (Zn, Be)
9. Влияние на процессы хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза (Mn, Hg, Zn).

Поскольку химические элементы не являются полноценными антигенами, их иммунотропный эффект неспецифичен. Вместе с тем некоторые из них оказывают высокоизбирательное действие на функции иммунной системы. Экспериментально доказано, что дефицит Cu и Zn вызывает угнетение генерации цитотоксических Т-лимфоцитов, причем недостаток Cu приводит к нарушению синтеза неспецифических факторов Т-хелперов (цитокинов), а дефицит Zn и Mg - к торможению дифференцировки и пролиферации лимфоцитов. Mg также является необходимым не только для предотвращения инволюции тимуса, но и для осуществления межклеточных контактов, в том числе для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток со структурными элементами типа коллагена, для нормального функционирования Т- и В-клеток. Доказано стимулирующее влияние этого элемента на синтез цитотоксических антител. При недостатке магния уменьшается количество цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, падает цитотоксическая активность Т-клеток. Дефицит Mg повышает чувствительность организма к инфекции, что может быть связано со снижением гуморального ответа (синтеза IgG). Кроме того, при недостатке этого элемента выявлено снижение уровня нейтрофилов и моноцитов крови.

Известно, что Zn - наиболее изученный и многофункциональный МЭ, стимулирует внутритимусное развитие Т-клеток, созревание В-лимфоцитов в Ig-секретирующие клетки, созревание CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток в культуре *in vitro*,

нормализует соотношение основных субпопуляций Т-хелперов, индуцирует синтез интерферона, защищает клетки от апоптоза, может модулировать активность естественных киллеров и участвовать в Са-зависимых процессах (клеточной активации). Другими словами, цинк незаменим для любого звена иммунитета. Недостаток Zn ведет к развитию вторичного иммунодефицита, атрофии тимуса. В настоящее время дефицит Zn - это повсеместная и всеобщая проблема. Он развивается при любых инфекционных и паразитарных заболеваниях, СПИДе, атеросклерозе, артериальной гипертензии, бронхиальной астме и хронических заболеваниях легких, печени, суставов, наследственной патологии. Этот элемент служит важнейшим промотором противоопухолевого иммунитета, и его недостаток вызывает развитие некоторых опухолей (болезнь Ходжкина, лимфомы и др.). Экспериментально показано, что цинк в низких концентрациях ( $10^6$ - $10^8$  моль) стимулирует антителогенез, а в более высоких ( $5 \times 10^5$  моль) - тормозит его. Физиологические дозы Zn ( $7 \times 10^6$  моль) угнетают выделение гистамина из базофилов и тучных клеток, что связано со стабилизирующим действием МЭ на мембраны клеток при различных аллергических реакциях.

Многие токсичные и условно токсичные металлы (Hg, Cd, Pb, As, Ni, Cr и др.) снижают титр циркулирующих иммуноглобулинов. Hg повышает активность рецепторов для комплемента на В-лимфоцитах, Cd, Pb и соединения Hg оказывают влияние на иммунологическую память и т.д. Эффекты многих элементов обладают сходством и взаимозаменяемостью, а их иммунотропное действие зависит от дозы и времени экспозиции.

В последнее время отмечается значительный вклад различных МЭ (Hg, Cr, Ni, I, Zn, Se, Sb и др.) в развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний (бронхиальная астма, контактные аллергические дерматиты, экзема, аутоиммунный тиреоидит, инсулинозависимый диабет и т.д.). Как правило, элементы вызывают гиперчувствительность замедленного типа. Так, самым распространенным аллергеном из металлов считается Ni, аллергическая реакция на который отмечается у 15-23% женщин. Рост распространенности индуцированных МЭ-металлами аутоиммунных аллергических заболеваний связано с экологическим неблагополучием, а также с широким применением металлов в составе сплавов в стоматологии, внедрением препаратов золота в ревматологическую практику, использованием различных полупроводниковых материалов в бытовой технике. Доказана роль МЭ в патогенезе облитерирующего бронхиолита, коллагенозов, алопеции, аллергического конъюнктивита и ринита. Заболевания, вызванные МЭ, отличаются агрессивностью и системностью поражений, рефрактерностью к

традиционному лечению, склонностью к прогрессированию и связью с социально-бытовым анамнезом.

Дисбаланс химических элементов служит отправной точкой либо сопутствует развитию патологии. При всех аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях в той или иной степени обнаружен дефицит Zn. У больных с atopической бронхиальной астмой отмечается повышение уровня Cu в сыворотке крови и церулоплазмине, что связывают с защитными механизмами, направленными на элиминацию свободных радикалов и стабилизацию клеточных мембран.

Большое значение в жизни каждой клетки (в том числе иммунных клеток) играет кальций, который принимает участие на всех этапах ее активации. В процессах ранней активации клетки Ca способствует образованию метаболитов арахидоновой кислоты, обладающих широким спектром иммуномодулирующего действия.

Менее изучено иммунотропное действие Cu. Известно, что в составе Cu-Zn- супероксиддисмутазы она обеспечивает защиту макрофагов и моноцитов от собственных свободных радикалов. Хронический дефицит Cu вызывает атрофию тимуса. В составе церулоплазмине Cu способствует защите сурфактанта от перекисного окисления липидов. Дефицит Cu также провоцирует развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, гемолитической анемии вследствие снижения осмотической стойкости эритроцитов (из-за дефицита Cu - Zn-СОД), лейкопению и нейтропению, развитие атеросклероза и ИБС, некоторых вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани. Дисбаланс меди может снижать регенераторные и репаративные свойства тканей в очагах воспаления. Ионы Cu могут вмешиваться в Ca-зависимые клеточные процессы и оказывать Ca-миметическое действие. В целом этот МЭ оказывает легкое иммуностимулирующее действие, а его недостаток в организме приводит к угнетению иммунного ответа, снижению антителогенеза.

До сих пор мало изучена роль Mn в иммунной системе. Прямое отношение к иммунной системе имеет один из главных Mn-содержащих ферментов - Mn-СОД, которая защищает клеточные мембраны от повреждающего воздействия при активации ПОЛ. Известно, что в эксперименте хлорид марганца приводил к росту активности ЕК-клеток в отношении любых клеток-мишеней. Этот эффект связывают с активацией продукции интерферонов. Действие марганца дозозависимо. Он способен конкурировать с ионами магния и кальция, в составе киназ и гуанилациклазы, может влиять на процессы клеточной активации и дифференцировки, а также на функциональную активность клеток.

Хорошо известно влияние дисбаланса Fe на иммунитет. Установлено, что его низкое содержание в организме ослабляет функции иммунной системы: уменьшается концентрация в тканях макрофагов и гранулоцитов, угнетается фагоцитоз, ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами и образование антител, резко угнетается цитотоксическая функция клеток-киллеров, снижается продукция макрофагами интерферона, выработка цитокинов, нарушается синтез секреторного компонента иммуноглобулина А в слизи носоглотки и ЖКТ, страдает их барьерная функция. В основе иммунной недостаточности при дефиците Fe лежит низкая активность ферментов, белков, рецепторов, в состав которых входит этот МЭ. В результате дети с сидеропенией в 3 раза чаще болеют ОРВИ, в 2 раза чаще - вирусным гепатитом, у них в 1,5 раза чаще, чем у здоровых, развиваются инфекционные поражения кожи, различные энтеропатии, в том числе аллергические. Избыточное содержание Fe в организме также неблагоприятно отражается на иммунитете, приводя к подавлению многих функций: ингибируются функции цитотоксических Т-лимфоцитов, угнетается популяция Т-хелперов и наблюдается ее дефицит, что способствует возникновению предрасположенности к опухолям и инфекциям. Избыток Fe может приводить к нарушению фагоцитоза, снижению бактерицидной активности крови и повышает риск развития тяжелых инфекций. Поступление с пищей большого количества хорошо растворимых солей железа способствует росту бактерий в кишечнике, которые могут, проникнув в кровоток, вызывать иммунный ответ и даже способствовать аутоиммунизации. В ряде исследований установлена связь между повышенным содержанием Fe в организме и ранним развитием атеросклероза, ИБС и опухолей.

Важную роль в иммунной системе играет Se. Этот МЭ стимулирует активность ЕК-клеток, повышает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2, потенцирует клеточный и гуморальный иммунные ответы, подавляет ГНТ и ГЗТ, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, а также обеспечивает антиоксидантную защиту мембран клеток и модулирует активность ферментов, которые участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Дефицит Se ассоциируется с самыми разными иммунодефицитами (рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции) и часто наблюдается при длительной экспозиции тяжелыми металлами, при курении и хроническом алкоголизме, некоторых формах ожирения, кардиомиопатиях, муковисцидозе, заболеваниях щитовидной железы, очаговой алопеции, опухолях, аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

Влияние йода на иммунитет реализуется через тироидные гормоны, в состав которых он входит и которые принимают участие в регуляции дифференцировки Т-клеток.

Роль таких элементов как Cr, Mo, Co в работе иммунной системы изучена недостаточно. Так, на сегодняшний день известны мутагенные, канцерогенные, индуцирующие повреждение ДНК и апоптоз свойства Cr. Хроническая экспозиция Mo и его соединений вызывает атрофические изменения тимуса, лимфоузлов и селезенки, дисфункцию костного мозга с анемией и лейкопенией. Co имеет опосредованное влияние на иммунитет, участвуя в синтезе тироидных гормонов, стимулируя лейкопоз и продукцию ФНО- $\alpha$ . Будучи двухвалентным, как и медь, он может вступать в конкурентные отношения с ионами кальция и имитировать их эффект. В зависимости от дозы, ионы Co активируют или ингибируют иммунный ответ и развитие аллергической реакции.

Мало исследовано влияние условно эссенциальных МЭ: As, B, F, Li, Ni, Si, V на иммунную систему. Существуют данные, как о непосредственном угнетающем действии этих МЭ на иммунитет, так и об опосредованном – через обмен цинка и витамина А. Так, избыточное поступление As в организм человека вызывает снижение уровня Zn и витамина А. Экспериментально доказано его цитотоксическое действие на клетки тимуса посредством индукции в них апоптоза. Установлено, что бор стимулирует противовирусный иммунитет, нормализует гемопоэз и подавляет воспаление. Бораны снижают продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Эффекты фтора в отношении иммунной системы зависят от дозы и вида соединения, в состав которого он входит. Иммуотропное влияние соединений лития также зависит от дозы, времени экспозиции и типа эффекторной популяции иммуноцитов. В литературе приводятся данные об иммуотоксичном действии никеля. Ni способен подавлять ЕК-активность и Т-клеточный ответ, вызывает сенсibilизацию определенных клонов Т-клеток и аутоиммунные процессы, уменьшает жизнеспособность альвеолярных макрофагов, способствует снижению содержания лизоцима, вырабатываемого макрофагами и трахеобронхиальными слизистыми железами, замедлению колебательных движений ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия. Соединения кремния способны стимулировать функцию макрофагов, продукцию ими ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , лейкотриенов и ПГЕ<sub>2</sub>. Иммуномодулирующий эффект ванадия связывают со способностью его соединений оптимизировать противоопухолевый клеточный иммунитет.

Имеются редкие единичные публикации о влиянии токсичных микроэлементов на иммунитет. Так, доказано экспериментально, что избыток

алюминия в рационе животных вызывал уменьшение количества CD4+ клеток, Т-хелперов, снижение продукции ИЛ-2,  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$  макрофагами и цитокинов Th1-лимфоцитами по сравнению с контролем. Обнаружено, что соединения Al инициируют усиление фагоцитоза, вслед за которым развивается дисфункция или «синдром незавершенного фагоцитоза». Микроэлемент вызывает супрессию клеточных реакций, кумулируясь в макрофагах и Т-лимфоцитах трансферрин-зависимым путем. Предполагают, что соединения алюминия, имея низкий молекулярный вес, при контактном воздействии способны проникать через кожу и оказывать системное воздействие на иммунитет. Разнонаправлено влияние ионов кадмия на иммунный ответ: в малых дозах он оказывает иммуностимулирующее воздействие, имитируя действие кальция, а его ингибирующее влияние связано со способностью замещать ионы магния в составе Са-зависимой АТФазы, угнетая ее активность. Ионы кадмия подавляют поздние этапы активации клетки. Иммунотоксичное действие микроэлемента связывают с его антагонизмом по отношению к Zn и Se. Действие Pb на иммунную систему также неоднозначно. С одной стороны, показано, что *in vitro* элемент способен проявлять Са-миметическое действие, стимулировать пролиферативную активность лимфоидных клеток, а с другой – при накоплении в организме, он оказывает иммунодепрессивное влияние. Имеются данные о том, что он подавляет антителогенез (IgM и IgG), снижает антителозависимую и митоген-индуцированную клеточную цитотоксичность и подавляет функции макрофагов, нарушает синтез цитокинов, а также снижает ЕК-активность в отношении всех типов культур опухолевых клеток. Хорошо известно об иммунотоксичных свойствах ртути, токсичные соединения которой даже в очень низких дозах нарушают регуляцию синтеза цитокинов, продукцию  $\alpha/\beta$ -ИФН макрофагами, являются супрессорами клеточного иммунного ответа, подавляют ЕК-активность. Назначение токсичных солей ртути экспериментальным животным в течение 3-х недель вызывало атрофию тимуса, подавление пролиферации Т-лимфоцитов, поликлональную активацию В-клеток и образование аутореактивных антител к коллагену, ДНК, миелопероксидазе и ряду других белковых соединений. По данным некоторых авторов, чувствительность к Cd и способность к развитию аутоиммунных заболеваний под влиянием Hg генетически детерминированы. Ртуть - аллерген I и III типа. Хронические экспозиции малыми дозами ртути у детей могут приводить к таким аутоиммунным заболеваниям, как гингивиты, гломерулонефриты, дерматиты, волчаночноподобный синдром и артриты. Установлена роль бериллия в развитии аутоиммунных процессов при воздействии в определенных концентрациях, превышающих естественные фоновые. Он вызывает заболевания органов дыхания и кожных покровов.



Несмотря на то, что Be - это промышленный яд и бытовые поражения им редки, следует помнить о его применении в производстве люминесцентных ламп. В связи с этим перегоревшие лампы не должны попадать в руки детей. Описано несколько случаев бериллиевой патологии у детей, поранившихся во время игры с люминесцентными лампами. Надо иметь в виду, что клинические симптомы появляются не сразу, а через длительный латентный период после контакта с этим микроэлементом. Бериллий - сильный гаптен и стимулятор ГЗТ. Он оказывает системное действие на секреторный (гуморальный) иммунный ответ, что приводит к стимуляции продукции IgM и IgG. Элемент опасен из-за его тропности к лимфатической системе и медленной элиминации (более 10 лет). Подобное иммунотоксичное влияние оказывают также соединения циркония. Описаны случаи появления гранулем в подмышечных впадинах в ответ на использование дезодорантов, содержащих этот элемент.

Загрязнение окружающей среды микроэлементами оказывает воздействие на детей, начиная с внутриутробного периода. Интенсивное накопление ксенобиотиков происходит уже в плаценте, и многие из них проникают в кровотоки плода и накапливаются в его органах. Установлена прямая связь между низкой массой тела, уровнем свинца в крови и развитием у детей аллергических реакций уже в первые месяцы жизни. Существуют данные о прямой зависимости между реакцией материнского организма на промышленные химические загрязнители окружающей среды (повышение титра антител к Ni) и ростом респираторных заболеваний детей первого года жизни и частоты перинатальных энцефалопатий.

Избыточное поступление Cd, Pb, Hg, Fe, Zn, Cu, Mn, Se способствует развитию постнатального иммунодефицита так же, как и врожденный дефицит Fe, Zn, Cu, Mg, Se и I. Это приводит не только к снижению иммунитета, но и к появлению врожденных пороков развития, множеству заболеваний, склонных к хронизации, а также к отставанию в умственном и физическом развитии. Для гипо- или гиперэлементозов как правило характерны полиорганные и полисистемные поражения. Так, например, дефицит Fe приводит не только к резкому ослаблению иммунитета и анемии, но и к нарушению развития нервно-психических функций у детей, поскольку после гемоглобина эритроцитов наибольшее количество Fe содержат клетки мозга. Это проявляется снижением показателя интеллектуального развития, замедлением становления логического мышления, речи, затруднением обучаемости и отклонениями в психике. Одновременно страдают глюкокортикоидная и андрогенная функции надпочечников. Другими словами, железодефицитные состояния приводят к нарушению функций четырех важнейших систем: кроветворения, нервной, иммунной и адаптации. Важное клиническое значение имеют латентный

дефицит Fe (преданемия) и манифестный железодефицит (железодефицитная анемия). Латентный дефицит встречается в 70% случаев. Развивается в результате недостатка Fe в рационе питания, интенсивного роста и развития (в основном у подростков), длительных скрытых кровотечений, предшествовавших беременностей и родов. Доказано, что даже латентная недостаточность Fe и Cu в организме, не изменяя существенно показателей красного ростка крови, сопровождается снижением активности металлоферментов (каталазы, пероксидазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромов, церулоплазмينا и др.), интенсивности окислительно-воспалительных процессов и физической активности организма. Дефицит Fe характерен и для хронических воспалительных, аутоиммунных, опухолевых заболеваний. Имеется множество показаний для профилактического назначения Fe-содержащих препаратов 30-дневными курсами несколько раз в год, которые сформулированы ВОЗ еще в 1970-е годы и не утратили актуальность до сегодняшнего дня.

Под маской дефицита Zn протекают различные иммунодефициты, железорефрактерные анемии, задержка полового развития у мальчиков. Недостаток элемента приводит к снижению остроты зрения, усиленному выпадению волос, дефициту массы, гиперактивности, повышается предрасположенность к алкоголизму у детей и подростков. Довольно часто снижение содержания Zn в организме возникает в следствие повышенного поступления Cd и Pb – его функциональных антагонистов, особенно на фоне неполноценного питания с дефицитом белка.

Недостаточное содержание в организме Mn может приводить к нарушению углеводного обмена по типу инсулиннезависимого диабета, гипохолестеринемии, задержке роста волос и ногтей, аллергозам, дерматитам, нарушению образования хрящей и остеопорозу, повышению судорожной готовности. Его дефицит отмечается при различных формах анемии, нарушениях репродуктивной функции и физического развития. Для хронической интоксикации марганцем характерны симптомы астенизации, неврологические нарушения (гипомимия, дистония или гипертонус, гиперестезия и др.), а его избыток в организме усиливает дефицит Cu и Mg.

Дефицит Se может способствовать развитию гепатозов, атеросклероза, катаракты, миастении, ИБС, аритмии, анемии, нарушений физического развития и репродуктивной функции, патологии сурфактантной системы легких и синдрома внезапной смерти новорожденных.

Недостаток Cu отрицательно сказывается на процессах кроветворения и миелинизации, менструальной функции, усиливает предрасположенность к бронхиальной астме, аллергодерматозам, кардиомиопатиям и многим другим

заболеваниям. Хроническая интоксикация Cu и ее солями может приводить к расстройствам функции печени, почек, нервной системы и развитию аллергодерматозов. Кроме того, избыток этого элемента в организме ведет к нарушению обмена цинка и молибдена.

При дефиците Co отмечают снижение функции щитовидной железы и патология, связанная с недостатком витамина B<sub>12</sub>, в состав которого входит этот элемент (анемия, нарушения менструальной функции, нервные расстройства, дегенеративные изменения в спинном мозге). При хроническом избыточном поступлении Co в организм могут развиваться патология дыхательных путей, аллергические заболевания, кардиомиопатии, гиперплазия щитовидной железы. Дефицит хрома наиболее часто приводит к поражениям кожи (дерматиты, экземы), развитию обструктивного бронхита, реже - бронхиальной астмы. Контакт с соединениями хрома усиливает предрасположенность к развитию гастритов, гепатитов, астено-невротических нарушений.

Избыток мышьяка, помимо клеточного дефицита, вызывает дерматиты, гиперкератоз, жировой гепатоз, полиневриты, снижение слуха, развитие анемии и новообразований. При хронической свинцовой интоксикации в первую очередь страдает порфириновый обмен, затем поражаются система кроветворения (анемия), сердечно-сосудистая (раннее развитие артериальной гипертензии и атеросклероза), выделительная. Повышенное поступление Cd в организм также может провоцировать развитие анемии, гипертонии, поражению печени, легких и сердечной мышцы, но чаще всего страдают почки. Установлена связь между повышенным содержанием свинца и кадмия, пониженным содержанием цинка в пробах биоматериала и наличием у детей нервно-психических нарушений (гиперактивность, умственная отсталость, снижение интеллекта, дислексия). Избыток алюминия негативно влияет на функцию нервной системы, что проявляется снижением и потерей памяти, судорогами и т.д.; кроветворения и обмена веществ, особенно минерального. Алюминий вызывает нарушения фосфорно-кальциевого обмена и снижает абсорбцию железа.

Как видно из всего вышеперечисленного, дисбаланс любого элемента отражается на состоянии иммунитета и нервной системы. Это обусловлено участием элементов во всех физиологических и патологических нервно-психических и иммунологических процессах, которые, в свою очередь, также взаимозависимы. МЭ как постоянные и биологически активные ингредиенты нервной ткани часто играют ключевые роли в сложных биохимических реакциях, которые являются основой деятельности ЦНС. Нарушения обмена

МЭ не всегда являются первичными и ведущими, но они могут быть существенными для диагностики и лечения.

Результаты исследований элементного статуса у детей 8-18 лет с НДСТ и синдромом дефицита внимания с гиперреактивностью (СДВГ) показали, что большая часть отклонений (53,8%) сопровождалась тем или иным дефицитом МЭ. Наиболее часто встречался недостаток Mg, Zn, Cu, Ca и Mn, из которых лидирующую позицию занимал магний. У 18,4% детей был выявлен избыток токсичных элементов (Pb, Cd, Al и Ni). Практически во всех случаях накопление этих МЭ сопровождалось снижением показателей эссенциальных МЭ. Высокая частота дефицита магния у больных с неврологической патологией закономерна и связана с тем, что Mg активирует многие ферментные реакции в нервной системе и обязательно участвует в синтезе всех нейропептидов. Известно, что расстройства высшей нервной деятельности сопровождаются изменениями трансмембранного переноса ионов, прежде всего магния. Дефицит Mg приводит к повышению активности глубоких сухожильных рефлексов, атаксии, тремору, дезориентации, судорожным состояниям, парестезиям и нистагму. Исходя из этого, можно сделать вывод, что гиперреактивность, импульсивность, дефицит внимания, моторный дефицит являются клиническим выражением магниевой недостаточности у детей. Частые стрессы, повышенная эмоциональная лабильность, повышенная физическая активность у этих детей также требуют усиленного расхода магния.

Поскольку химические элементы обладают широким спектром синергических и антагонистических взаимоотношений (только между 15 эссенциальными МЭ 105 двусторонних и 455 трехсторонних), дисбаланс даже одного элемента создает базу для развития нарушений всего элементного звена гомеостаза. Поэтому, несмотря на то, что в литературе имеются описания клинической картины дисбаланса многих элементов, на практике выделить ее бывает крайне сложно. Дефицит или избыток МЭ никогда не бывает изолированным и всегда характеризуется полиэлементным дисбалансом и проявляется существенным нарушением разных видов обмена веществ (минерального, белкового, жирового, углеводного) с соответствующими морфологическими проявлениями, в т.ч. в железах внутренней секреции, свидетельствующими об изменении функциональной активности. Экспериментальным путем было показано, что разным гипо- и гипермикроэлементозам, а также гипо- и гипермакроэлементозам, вызванным одним и тем же МЭ, присущи некоторые общие проявления: совпадение органов-мишеней, сходство некоторых патологических проявлений. Все элементозы имеют ряд общих закономерностей: нарушение иммунной

резистентности, функционирования нервной и эндокринной систем, которые создают благоприятные условия для развития разнообразной патологии.

Результаты недавних эпидемиологических и клинических исследований подтверждают широкое распространение и высокую частоту элементарного дисбаланса у здоровых и больных детей. Наиболее выраженные изменения отмечаются у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях: регионы с развитой промышленностью и мегаполисы, в которых наблюдается прогрессирующий рост заболеваний костно-мышечной и нервной систем, кожи, органов дыхания и дизморфогенез соединительной ткани. Исследования показали, что у детей с полимикрозлементозами ( $\uparrow$ Pb, Cd, Mn, Cu и  $\downarrow$ Zn) чаще встречаются дисгармоничное физическое развитие, аллергические заболевания, чаще наблюдаются доклинические признаки поражения мочевыделительной системы, соматовегетативные и психоневрологические расстройства, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Максимальные отклонения в минеральном обмене, как правило, отмечаются у часто болеющих детей и характеризуются низким содержанием в волосах магния (в 97% случаев), цинка (90%), меди (80%), фосфора (66%), марганца (70%), кальция и избыточным накоплением олова (18%). На втором месте по частоте встречаемости дисбаланса элементов находятся дети, страдающие патологией костной ткани. У них наиболее часто наблюдается дефицит кальция, магния (85-96%), цинка (65-89%), марганца (40-96%), кобальта (32-63%) и фосфора. Дисбаланс элементов у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы, как правило менее выражен. В частности, при гастродуоденитах отмечается высокая распространенность дисбаланса кремния (65%), магния (53%), хрома (40%), цинка (38%), меди (35%), калия (33%), железа (31%), селена (27%) и повышенное содержание алюминия (24%). Дисбаланс элементов при хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки отличается недостатком Fe и Se в волосах, накоплением или недостатком Zn и Cu, избытком Pb, Al, Mg, Mn, дефицитом в крови уровня Zn, Cu, Fe и накоплением Pb, Cd, Cr, Sr, реже – Ca, низким или высоким содержанием Cu, а также дефицитом эссенциальных микроэлементов и избытком токсичных МЭ в пищеварительных секретах (слюна, желудочное и дуоденальное содержимое). Патология мочевыводящей системы сопровождалась повышенным содержанием в волосах Cr, Ni, Pb, Cd, Co и низким уровнем Zn, высоким уровнем экскреции с мочой Pb, Cd, Sr, Sb, Cr, As, F, Be, Co, Ni, Zn, Fe, Cu, повышенным содержанием в крови Pb, Sr, Cr и выраженным снижением уровня Zn, Cu, Fe. При этом у детей с нефропатиями наблюдается высокая степень сенсибилизации к Cd, Ni, Co, Pb и иммунная недостаточность. При пиелонефритах определяется дефицит цинка (50%),

кремния и магния (по 42%), кобальта (33%), железа и селена (по 25%), калия и натрия, избытка хрома (33%). При бронхиальной астме элементный дисбаланс характеризуется снижением в волосах содержания Ca, Mg, Zn, Mn, La, Eu и повышением - K, Cl, Br, Si, Au. Наиболее часто встречаются отклонения в содержании K, Zn и Mn. Еще одной особенностью дисбаланса элементов при бронхиальной астме у детей из экологически неблагоприятных районов современного мегаполиса является накопление Al в волосах и снижение содержания Ca.

Изучение этиопатогенетической роли выявленных нарушений элементного звена гомеостаза в развитии рассматриваемых патологических состояний показало, что при частых острых респираторных заболеваниях дисбаланс минералов приводит к истощению резервов антиоксидантной защиты, накоплению эндогенных токсинов, уменьшению клеточно-фагоцитарной защиты, снижению способности вырабатывать антитела в ответ на воздействие чужеродных агентов. Отмечена связь между длительностью желудочно-кишечных заболеваний и прогрессированием степени их тяжести с изменениями элементного статуса, зависимость между нарушениями микроэлементного звена гомеостаза и особенностями морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У детей, больных бронхиальной астмой, выявлено сочетание эозинофилии в крови со снижением содержания Ca и Mg в волосах. Установлена связь между уровнем IgE в крови и концентрацией в волосах Ca, Mn, Se, Si. Выявлены взаимосвязи основных показателей функции внешнего дыхания с содержанием макро- и микроэлементов в волосах, нарушений бронхиальной проходимости на разных уровнях бронхиального дерева с дисбалансом Zn и Br, а также зависимость накопления брома в волосах от длительности заболевания и частоты интеркуррентных заболеваний. Содержание цинка в волосах снижалось пропорционально тяжести астмы и находилось в прямой зависимости от состояния проходимости средних и мелких бронхов в период относительного клинического благополучия.

Отдельно хочется обратить внимание на то, что проведенные исследования позволили выявить дисбаланс, по крайней мере, по 1-3 элементам у 32,1% условно здоровых детей. Микроэлементные нарушения у них характеризовались избыточным содержанием в волосах Pb и недостатком Ca, Mg, Zn, Fe, Cu или сниженным уровнем Ca (42%), Co (84%), Mg (64%), Se (43%), Zn (68%) и повышенным Si (20%), K (22%). Отсутствие манифестных отклонений в состоянии здоровья у этих детей не исключает наличия у них патогенных факторов и функциональных отклонений преходящего характера в периоды интенсивного развития и роста, а выявленные изменения

иммунобиологических показателей защиты организма, связанных с уровнем МЭ, можно считать прогностически неблагоприятным фактором. Таких детей следует относить к группе риска по развитию нарушений состояния здоровья.

Таким образом, проблемы микро- и макроэлементозов, их диагностики и медикаментозной коррекции в педиатрической практике весьма актуальны. В первую очередь, оценка содержания химических элементов в биосредах организма и коррекция их дисбаланса крайне важны у пациентов, болезни которых рефрактерны к «традиционным» схемам лечения и у которых даже во время ремиссии отмечаются стойкие гипо- и гиперэлементозы. Важность комплексного исследования баланса микро- и макроэлементов определяется высокой биологической активностью и физиологической значимостью многих из них, сложными взаимоотношениями между ними при физиологических и особенно при патологических состояниях. Подкомитет ООН по здравоохранению и медицинской технике рекомендует контроль содержания в организме человека таких элементов, как Na, K, Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, Co, Se, Ni, поскольку выявляемые даже незначительные нарушения их метаболизма позволяют обеспечить своевременную донозологическую диагностику заболеваний и контролировать эффективность лечения.

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Хайтович М.В.

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця*

З часу, як Reaven у 1988 р. описав взаємодію синдромів інсулінорезистентності (ІР), артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії (ДЛ), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та інших пов'язаних з ними метаболічних порушень, і ввів в наукову медичну літературу поняття «метаболічний синдром» (МС), відмічається значний інтерес кардіологів, ендокринологів та інших фахівців до даної проблеми.

**Визначення.** МС - складний, взаємопов'язаний комплекс регуляторних, нейроендокринних та обмінних порушень, в результаті яких формується абдомінальний вісцеральний тип ожиріння та ІР з компенсаторною гіперінсулінемією (ГІ), які в свою чергу сприяють прогресуванню АГ, розвитку ДЛ атерогенного характеру, викликають порушення толерантності до глюкози або ЦД2, а також гіперурикемію, зміну системи гемостазу передтромботичної спрямованості і ряд супутніх гормональних розладів, що сприяють підтримці патологічної схильності метаболізму.

**Епідеміологія.** Поширеність МС серед населення старше 30 років в індустріально розвинених країнах становить від 10 до 40%, що змусило відноситись цього явища, як до «епідемії ХХІ століття». Небезпека такого значного представництва МС в популяції стала очевидною, як тільки стало ясно, що кожний з його компонентів є безумовним фактором ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ), смертність від яких займає лідируюче положення серед всіх відомих причин, а в Україні в структурі загальної смертності становить 65-66%.

Стурбованість викликає і той факт, що все частіше доводиться стикатися з трактуванням діагнозу «метаболічний синдром» у дітей та підлітків, що свідчить про швидке «омолодження» цього захворювання. За даними епідеміологічних досліджень серед підлітків в американській популяції частота МС коливається від 4 до 7,6%. У дітей і підлітків з надмірною масою тіла представленість МС різко зростає, сягаючи 30-50%.

Дані щодо поширеності МС серед дітей та підлітків Європи відсутні і обмежуються лише відомостями про частоту зустрічання одного з основних його проявів - ожиріння. За існуючими зарубіжним даними, поширеність надмірної маси тіла та ожиріння у дітей шкільного віку становить 10-17,5%. В Україні результати пілотних досліджень в т.ч. за участю кафедри педіатрії №4 НМУ імені О.О.Богомольця, показали, що надмірна маса тіла відмічається у 14-20%, ожиріння – у 1,9-3,0% дітей та підлітків.



**Етіологія.** Основними факторами ризику розвитку МС є спадкова схильність, неправильне харчування і недостатня фізична активність.

*Генетичні аспекти МС.* Вважається, що розвиток захворювання обумовлений існуванням одного або групи взаємодіючих між собою генів, які можуть одночасно стимулювати розвиток усіх компонентів МС.

У сім'ях хворих на ЦД2 простежується спадковий компонент ІР Дані, отримані в дослідженнях близнюків, свідчать про те, що спадкування ІР варіює від 47 до 66%. Генетична схильність до розвитку ЦД2 показана в багатьох дослідженнях, проте дуже складно відрізнити вплив генів самих по собі від формування фенотипу під впливом факторів зовнішнього середовища. Навіть поява ІР у монозиготних близнюків не завжди доводить генетичну природу захворювання. Наприклад, куріння під час вагітності може вплинути на масу тіла дитини при народженні, а цей фактор потенційно пов'язаний з ІР.

Тим не менше, більшість авторів визнають роль генетичних факторів у формуванні синдрому. На даний час розглядаються наступні гени-кандидати ІР: ген інсулінового рецептора; гени білків сімейства ІРС (ІРС-1 і ІРС-2), які відіграють ключову роль у передачі інсулінового сигналу; гени РІ-3-кінази, порушення функції яких призводить до зниження чутливості до інсуліну; ген фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , поліморфізм якого пов'язаний з різним ризиком ІР; ген PPAR- $\gamma$ , щодо якого в деяких дослідженнях показано зв'язок поліморфізму з ризиком розвитку ІР та абдомінального ожиріння, а також тяжкістю перебігу захворювання; ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), встановлено зв'язок поліморфізму даного гену з розвитком МС серед пацієнтів, які вважають себе практично здоровими; гени білків-транспортів глюкози тощо.

*Неправильне харчування.* В основі накопичення надлишкової кількості жиру в організмі лежить переїдання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти. Їх надлишок провокує структурні зміни фосфоліпідів клітинних мембран і порушення експресії генів, які контролюють проведення сигналу інсуліну в клітину. Крім того, очевидно, що висока калорійність жирів сприяє накопиченню їх надлишку при переїданні.

*Гіподинамія.* Зниження фізичної активності - другий за значимістю після переїдання фактор зовнішнього середовища, що сприяє розвитку ожиріння та ІР. При гіподинамії сповільнюється ліполіз і утилізація тригліцеридів у м'язовій і жировій тканинах і знижується транслокація транспортів глюкози в м'язах, що приводить до розвитку ІР.

*Синдром обструктивного апное сну (СОАС)* супроводжує МС настільки часто, що в даний час їх поєднання отримало назву «синдрому Z». Ожиріння - основний фактор розвитку СОАС; їм страждає близько 50% огрядних людей. З іншого боку, МС може розвиватися внаслідок наявності СОАС, не пов'язаного з

ожирінням (будь-які порушення, що призводять до розладів дихання під час сну). В результаті хронічної гіпоксії під час сну відсутні нічні піки виділення соматотропного гормону, що сприяє розвитку ІР.

**Патогенез.** Серед ланок патогенезу розвитку МС та його ускладнень велике значення мають ГІ та ІР, дисфункція ендокринної діяльності внутрішньої жирової тканини, надмірна активність симпато-адреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС), ендотеліальна дисфункція, внаслідок чого розвивається атерогенна ДЛ, АГ та інші метаболічні порушення.

*Гіперінсулінізм, інсулінорезистентність і атерогенна дисліпідемія.* Як відомо, інсулін сприяє надходженню глюкози в м'язи, жирову тканину і гепатоцити і може впливати на ліполіз і виробництво глюкози гепатоцитами. Сценарій розвитку ГІ та ІР при ожирінні наступний. У міру збільшення маси жиру в організмі збільшуються розміри жирових клітин. Чим більше адипоцит, тим менше він чутливий до інсуліну. Відповідно, меншим є стримуючий вплив цього гормону на процеси ліполізу.

Резистентність до інсуліну є основним маркером МС [2], в свою чергу ІР порушує секрецію інсуліну і сигналізацію інсулінових рецепторів, пошкоджує регуляцію глюкози і прозапальних цитокінів, а отже також сприяє розвитку ожиріння і пов'язаного з цим збільшення вільних жирних кислот (ВЖК), зміні в розподілі інсуліну (інсулін накопичується в жировій клітковині).

Найбільш частий варіант атерогенної ДЛ – «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), збільшення фракції малих щільних частинок холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Відомо, що кожна складова тріади є незалежним фактором розвитку ішемічної хвороби серця, а при наявності всіх компонентів – ризик її розвитку збільшується в 3-5 разів навіть при відсутності ЦД2.

Модифіковані (окислені) ЛПНЩ фагоцитуються в субендотеліальному просторі макрофагами, які перетворюються в піністі клітини. Піністі клітини і активовані макрофаги вивільняють фактори росту, прозапальні цитокіни і молекули адгезії, внаслідок чого підвищується проникність ендотелію, посилюється ріст атеросклеротичної бляшки

ЛПВЩ евакуюють надлишки холестерину в судинній стінці і тканинах, сприяють зниженню швидкості окислення ЛПНЩ, попереджують розвиток ендотеліальної дисфункції.

ВЖК в печінці або естерифікуються в тригліцериди, які потім включаються в склад ліпопротеїдів наднизької щільності (ЛПННЩ), або проникають у мітохондрії, де беруть участь у формуванні енергетичного пулу клітини (рис.1).

Інтенсивний ліполіз в вісцеральних адипоцитах призводить до виділення великої кількості ВЖК і гліцерину в портальний кровотік. Підвищення концентрації ВЖК обумовлює посилення синтезу тригліцеридів печінкою і розвиток гіпертригліцеридемії. Згідно закономірностям взаємодії метаболітів - глюкози і жирних кислот (т.зв. глюкозо-жирнокислотний цикл Рендла), м'язові клітини і клітини печінки підсилюють захоплення і окислення ВЖК і, як наслідок, знижують інсулінзалежний транспорт глюкози - розвивається ІР. Попадаючи в печінку, ВЖК, з одного боку, стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїдів, а з іншого - перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами і його деградації, потенціюючи ІР на рівні печінки, гальмуючи супресивну дію інсуліну на продукцію глюкози печінкою. Отже ІР гепатоцитів веде до зниження синтезу глікогену, активації глікогенолізу і гліуконеогенезу. Компенсуючи дані порушення, підшлункова залоза збільшує продукцію інсуліну, - розвивається гіперінсулінізм. Виникає системний ГІ, який сприяє периферичній ІР. Довгий час ІР компенсується надлишковою продукцією інсуліну, тому порушення глікемічного контролю маніфестує не відразу. Але, у міру виснаження функції бета-клітин підшлункової залози, настає декомпенсація вуглеводного обміну, спочатку у вигляді порушення глікемії натще і толерантності до глюкози, а потім і ЦД2. Додаткове зниження секреції інсуліну при МС викликається тривалим впливом високих концентрацій ВЖК на бета-клітини (так званий ліпотоксичний ефект). При наявних генетично обумовлених дефектах секреції інсуліну розвиток ЦД2 значно прискорюється.

Все це пояснює той факт, що гіперінсулінізм є незалежним фактором розвитку ішемічної хвороби серця.

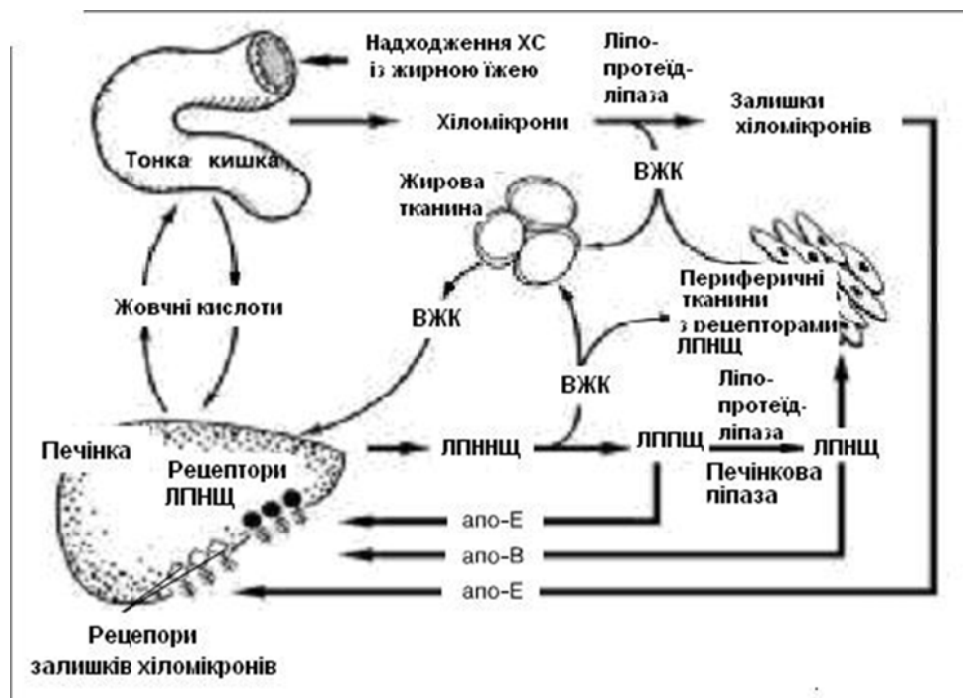


Рис. 1. Обмін ліпідів.

Доведено роль печінки в розвитку атерогенної ДЛ. В умовах ІР і ГІ в печінці посилюється синтез тригліцеридів, підвищується секція ЛПННЩ і апоВ, знижується активність ліпопротеїдліпази, що веде до зниження катаболізму ЛПННЩ і ліпідів, які поступають із кишечника в складі хіломікронів і їх залишків; підвищується активність печінкової ліпази і прискорюється гідроліз насичених тригліцеридами ЛПВЩ і ЛПНЩ, утворюються модифіковані ЛПНЩ (мілкі щільні частинки ЛПНЩ) і знижується рівень ХС ЛПВЩ, особливо кардіопротекторної субфракції ХС ЛПВЩ<sub>2</sub>. Поєднання підвищеного синтезу і уповільнення елімінації ЛПННЩ призводить до збільшення концентрації ліпопротеїдів, збагачених тригліцеридами, особливо в постпрандіальний період. Прискорюється обмін ліпідів за допомогою протеїну, що переносить ефіри ХС між ЛПННЩ і ЛПНЩ, ЛПННЩ і ЛПВЩ. Відбувається збагачення тригліцеридами і збіднення ефірами ХС ЛПВЩ. Високий рівень інсуліну і тригліцеридів сприяє зниженню рівня холестерину в сироватці крові.

Всі ці порушення призводять до розвитку атерогенної ДЛ (рис.2), яка характеризується: гіпертригліцеридемією, підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня аполіпопротеїну В, збільшенням вмісту атерогенних малих щільних частинок ЛПНЩ, а також високим рівнем ВЖК плазми і вираженим підйомом ліпопротеїдів, багатих тригліцеридами в постпрандіальний період.

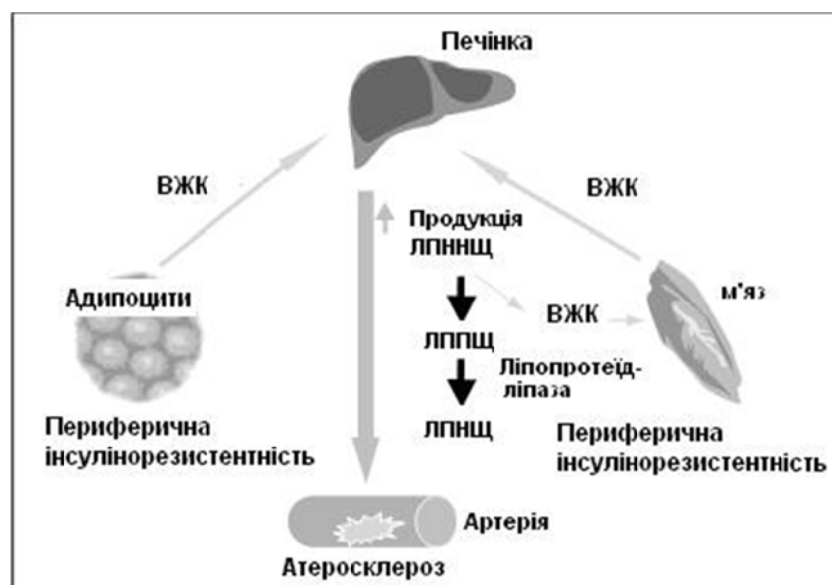


Рис. 2. Атерогенна дисліпідемія і інсулінорезистентність

*Артеріальна гіпертензія.* Слід особливо зупинитися на механізмах розвитку АГ при МС, деякі з них до недавнього часу були невідомі. Вважається, що основну роль у патогенезі АГ, пов'язаної з метаболічними

порушеннями, відіграють зміни функції ендотелію. У осіб з ІР і ГІ спостерігається зниження реакції на судинорозширюючі і посилення на вазоконстрикторні впливи, що веде до кардіоваскулярних ускладнень.

У розвитку супутніх метаболічних порушень, таких як ІР і гіперліпідемія має вирішальне значення гіперреактивність САС. Інсулін бере участь в регуляції активності симпатичної нервової системи у відповідь на прийом їжі. В експериментальних роботах встановлено, що при голодуванні активність САС знижується, а при споживанні їжі (особливо жирів і вуглеводів) підвищується.

Інсулін, проходячи через гематоенцефалічний бар'єр, стимулює захоплення глюкози в регуляторних клітинах, пов'язаних з вентромедіальними ядрами гіпоталамуса. Це зменшує їх гальмівний вплив на центри симпатичної нервової системи стовбура мозку і підвищує активність центральної симпатичної нервової системи. У фізіологічних умовах цей механізм є регуляторним, при ГІ - призводить до стійкої активації САС і стабілізації АГ.

У нормі інсулін здійснює судинний протективний ефект за рахунок активації фосфатидил-3-кінази в ендотеліальних клітинах і мікросудинах, що призводить до експресії гена ендотеліальної NO-синтази, вивільнення NO ендотеліальними клітинами та інсулін-обумовленої вазодилатації (Рис.3а).

Інсулін через мітоген-активовану протеїнкіназу посилює патологічні судинні ефекти за рахунок стимуляції різних факторів росту (тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту Р, фактор росту фібробластів тощо), що веде до проліферації та міграції гладеньком'язових клітин, проліферації фібробластів судинної стінки, накопичення позаклітинного матриксу. Ці процеси викликають ремоделювання серцево-судинної системи, призводячи до втрати еластичності судинної стінки, порушення мікроциркуляції, прогресуванню атерогенезу і, в кінцевому рахунку, до зростання судинного опору і стабілізації АГ (3б).

Так, при хронічній ГІ відбувається стимуляція САС та РААС; блокада трансмембранних іонообмінних механізмів з підвищенням вмісту внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ , зменшенням  $\text{K}^+$  (збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів); підвищення реабсорбції  $\text{Na}^+$  у проксимальних і дистальних канальцях нефрона (затримка рідини з розвитком гіперволемії), затримка  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  в стінках судин з підвищенням їх чутливості до пресорних впливів; стимуляція проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки (звуження артеріол і збільшення судинного опору).

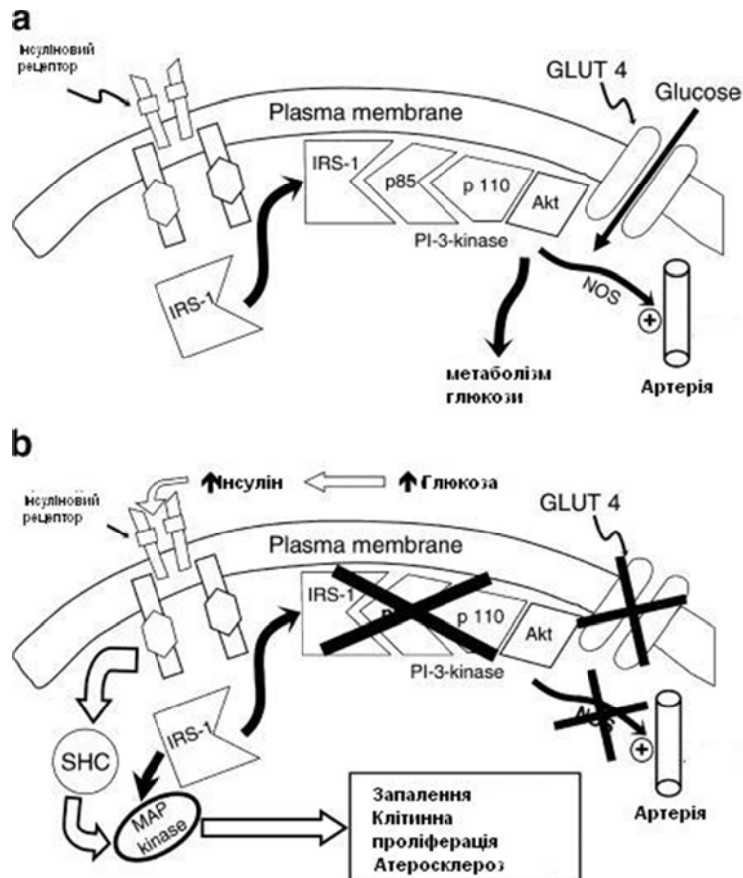


Рис. 3. Передача інсулінового сигналу в клітинах здорових суб'єктів (а) і хворих на ЦД2 (б): IRS-1 – субстрат інсулінового рецептора 1, PI-3 – фосфоінозитол-3-фосфат; MAP – мітогенактивований білок; SHC – колаген гомологічний Scr; GLUT4 – білки мембрани переносчики глюкози; NOS – синтаза оксида азоту

Підвищення активності центральних відділів САС призводить до периферичної гіперсимпатикотонії. В нирках активація  $\beta$ -рецепторів ЮГА супроводжується виробленням реніну, посилюється затримка натрію та рідини. Постійна гіперсимпатикотонія на периферії в скелетних м'язах веде до порушення мікроциркуляторного русла, спочатку фізіологічного зменшення мікросудин, а потім і до морфологічних змін із зменшенням кількості функціонуючих капілярів. Погіршення кровозабезпечення міоцитів, які є головним споживачем глюкози в організмі, веде до наростання ІР та ГІ. Таким чином, хибне коло замикається.

АГ на фоні МС призводить до гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, прогресивного захворювання периферичних артерій, ниркової дисфункції. Мікросудинна дисфункція ще більше посилює резистентність до інсуліну та сприяє АГ.

МС сприяє виникненню ішемічної хвороби серця за допомогою декількох механізмів. Підвищення тромбогенності циркулюючої крові, зокрема, шляхом підвищення активатора плазміногену 1 типу та рівню адипокіну викликає

дисфункцію ендотелію, ризик серцево-судинних захворювань підвищується і внаслідок збільшення жорсткості артерій.

У ряді випадків АГ може бути первинною ланкою в патогенезі МС. Тривала погано контрольована АГ викликає порушення периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і, як наслідок, до відносної ГІ та ІР.

*Роль вісцеральної жирової тканини.* Розподіл жирової тканини визначає її роль в розвитку МС. МС частіше розвивається при абдомінальному накопиченні жиру, коли основна маса жиру розташована в черевній порожнині і на тулубі. Вміст вісцерального або внутрішньочеревного жиру корелює із запаленням, що не характерно для підшкірного жиру. За рахунок розширення жирових клітин та їх інфільтрації макрофагами відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, що спричинює ІР. Відомо, що в осіб з абдомінальним ожирінням прояви МС відмічаються в більш молодому віці і при меншому надлишку маси тіла.

Доведено, що вісцеральні адипоцити мають високу чутливість до ліполітичної дії катехоламінів і стійкіші до антиліполітичної дії інсуліну, що може приводити до більш високої концентрації токсичних ВЖК. У білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме: лептин, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 і відповідні розчинні рецептори. Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїдів, такі як ліпопротеїдліпазу (LPL), аполіпопротеїн Е (apoE) і білок - переносник ефіру холестерину (CEPT). Також доведено, що біла жирова тканина секретує ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), адипонектин.

Вісцеральна жирова тканина є одним з основних продуцентів ангіотензиногену, її надлишок призводить до збільшенню тонуусу симпатичної системи. Адипоцити також активно продукують ренін, АПФ, це все сприяє підвищенню артеріального тиску (АТ). Останніми роки доведено, що ренін / проренін здійснює патологічну дію на органи-мішені двома шляхами: 1) ангіотензин II-залежним (через ферментативне перетворення ланцюжка, що веде до утворення ангіотензину II і 2) ангіотензин II-незалежним (через зв'язування зі своїми специфічними рецепторами в тканинах. В адипоцитах людини відкриті всі складові РААС. При цьому виявлено, що експресія компонентів РААС найбільше виражена у вісцеральній, а не в підшкірній жировій тканині.

Локальна (паракринна і аутокринна) дія жирової РААС полягає в регуляції росту і диференціювання самих адипоцитів, розвитку субклінічного

запалення та активації окисного стресу в жировій тканині. Вважається, що ангіотензин II, який секретується у великих інсулінорезистентних адипоцитах, впливає на свої рецептори 1 типу і перешкоджає дозріванню преадипоцитів. Оскільки надлишок ліпідів не може надходити в незрілі клітини, то вони починають відкладатися в м'язах і інших тканинах, що призводить до розвитку вісцерального ожиріння і підсилює ІР тканин. Ангіотензин II, зв'язуючись з AT1-рецепторами, стимулює секрецію адипоцитами прозапальних медіаторів (фактору некрозу пухлини  $\alpha$  - ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 - ІЛ-6), які сприяють втраті чутливості тканин до інсуліну. Крім того, виявлено новий фактор, що виробляється жировою тканиною при активації ангіотензину II - CTRP 1 (C1qTNF-related protein-1). Даний білок є сполучною ланкою між гіперактивністю ангіотензину II жирової тканини і продукцією альдостерону в наднирниках. У свою чергу альдостерон посилює ІР периферичних тканин шляхом активації окисного стресу, зниження афінності інсулінових рецепторів, інактивації активності транспортерів глюкози.

Для МС характерна *гіперурикемія* (зустрічається, за різними даними, у 22-60% хворих з МС). Доведено, що концентрація сечової кислоти в крові корелює з тригліцеридемією і ступенем вираженості абдомінального ожиріння; в основі цього явища лежить той факт, що посилення синтезу жирних кислот активує пентозний шлях окислення глюкози, сприяючи утворенню рибоза-5-фосфату, з якого синтезується пуринові ядра.

*Запалення.* Циркулюючі ВЖК шляхом прямої активації TLR4 викликають запалення та ІР. Так, у м'язах осіб з ожирінням і хворих на ЦД 2 типу встановлено підвищений вміст мРНК і білка TLR4, що тісно корелює з індексом інсулінорезистентності НОМА-IR і активацією NF- $\kappa$ B, що забезпечує ще один шлях реалізації прозапального ефекту ВЖК і підсилює розвиток атеросклерозу/

Кількості жирової тканини в організмі пропорційна концентрація *лептину* в плазмі крові. Лептин («голос жирової тканини») - пептидний гормон, що продукується білою жировою тканиною, бере участь в регуляції харчової поведінки і енергообміну. Лептин регулює харчову поведінку, впливаючи на гіпоталамічний центр насичення; підвищує тонус симпатичної нервової системи, посилює термогенез в адипоцитах; пригнічує синтез інсуліну; впливає на інсуліновий рецептор клітини, знижуючи транспорт глюкози. Ожиріння характеризується підвищеною концентрацією лептину і порушенням зворотного зв'язку між гіперлептинемією і підвищеним апетитом - лептинорезистентністю. Гіперлептинемія стимулює гіпоталамічні релізінг-фактори (РФ), зокрема на АКТГ-РФ. Так, при МС часто відмічається легкий гіперкортицизм, який відіграє певну роль у патогенезі МС.



Рецептори до лептину експресуються клітинами в багатьох тканинах, включаючи серцево-судинну систему. Гіперлептинемія нерідко поєднується з ДЛ, гіперглікемією, АГ і є предиктором гострих серцево-судинних подій. Це пояснюється тим, що підвищена продукція лептину приводить до активації  $\alpha$ -адренергічної системи. Стан гіперлептинемії є значимим фактором у розвитку оксидативного стресу і окислювальної модифікації ліпопротеїдів плазми крові.

Сучасні трансгенні моделі лептину та його рецепторів дають можливість оцінити роль лептину в регуляції судинного тонуусу. Трансгенні миші з підвищеним рівнем експресії лептину мають більш високі цифри артеріального тиску порівняно з мишами «дикого» типу. При цьому підвищення артеріального тиску супроводжується збільшенням екскреції норадреналіну з сечею і нормалізується після блокади  $\alpha$ -адренорецепторів або гангліоблокади. Ці спостереження доводять пресорний ефект лептину, що здійснюється за допомогою активації симпатичної нервової системи.

*Гіпоадипонектинемія* є ключовим фактором МС. Концентрація адипонектину в плазмі знижена у огрядних пацієнтів, особливо у осіб з вісцеральним ожирінням; у пацієнтів з АГ, ішемічною хворобою серця. При цьому відмічається порушення ендотелій-залежної вазореактивності. Доведено, що зниження концентрації адипонектину сприяє розгальмування адренергічного збудження і, як наслідок, підвищенню артеріального тиску.

Гіпоадипонектинемія разом з підвищеним рівнем ФНП-альфа або PAI-1, пов'язані з вісцеральним ожирінням, можуть бути основними факторами розвитку судинних порушень, а також метаболічних розладів, включаючи інсулінорезистентність.

*ІЛ-6* поряд з прозапальною дією здійснює різносторонній вплив на метаболізм, при помірному підвищенні рівня сприяє розвитку ожиріння, знижує чутливість до інсуліну.

*ФНП-альфа* здатний впливати на інсуліновий рецептор і транспортери глюкози, потенціюючи інсулінорезистентність, і стимулює секрецію лептину.

### **Діагностика.**

Важливим є питання щодо визначення і стандартизації діагностичних критеріїв для виявлення окремих компонентів МС в дитячому і підлітковому віці, коли величина їх показників залежить від віку, статі, стадії статевого і фізичного розвитку. Експертами IDF рекомендується діагностувати МС у дітей з 10-річного віку, оцінюючи такі критерії: абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, гіпоальфалестеринемія, АГ і рівень глюкози (табл. 1). Діагноз МС у дітей починаючи з 10-річного віку встановлюється при наявності абдомінального ожиріння та ще 2 симптомів із решти.

В табл. 2 наведено процентильний розподіл окружності талії у хлопчиків і дівчаток у віці від 2 до 18 років. Починаючи з 15-річного віку у хлопчиків і з

12-річного віку у дівчаток для визначення абдомінального ожиріння можна користуватись критеріями у дорослих.

Таблиця 1

Критерії діагностики метаболічного синдрому у дітей та підлітків  
(консенсус Міжнародної діабетичної федерації, 2007)

Вікова група (роки)	Ожиріння (ОТ)	Триглицериди	ХС ЛПВЩ	Артеріальний тиск	Глюкоза
6 - <10 *	≥ 90-го процентиля				
10 - <16	≥ 90-го процентиля або критерії у дорослих, якщо нижче	>1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САТ>130 і/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.	Натще глюкоза в плазмі крові >5,6 ммоль/л (100 мг/дл)
≥ 16 (критерії у дорослих)	ОТ у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см	>1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) або специфічна терапія триглицеридемії	у чоловіків <1,03 ммоль / л (<40 мг / дл), у жінок <1,29 ммоль / л (<50 мг / дл) або, якщо проводиться специфічне лікування щодо зниження ХСЛПВЩ	САТ ≥ 130 і / або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. або, якщо приймаються антигіпертензивні препарати	або діагностовано раніше ЦД2

ОТ – окружність талії; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

\* Діагноз МС в даній віковій групі не встановлюється, але якщо крім абдомінального ожиріння є обтяжений сімейний анамнез з МС, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинні захворювання, включаючи АГ та/або ожиріння, необхідно визначати і інші показники

Таблиця 2

Процентильний розподіл окружності талії у хлопчиків і дівчаток  
у віці від 2 до 18 років (см)

Вік (роки)	Хлопчики					Дівчатка				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

Складну і вкрай важливу задачу створення та апробації критеріїв МС вирішили канадські вчені, які провели велике популяційне дослідження основних компонентів МС (окружність талії, систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), рівні ХС ЛПВЩ, тригліцеридів і глюкози) серед 2906 юнаків і 3116 дівчат 12-19 років. Отримані значення показників були адаптовані до критеріїв діагностики МС у дорослих NCEP / ATR III і IDF. В ході дослідження були отримані єдині критерії для діагностики основних компонентів МС: ожиріння, АГ, гіперглікемії, підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня ХС ЛПВЩ - для юнаків і дівчат (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Відрізнi точки для діагностики МС у юнаків, адаптовані до критеріїв у дорослих

Показник	Юнаки								
Вік, роки	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Окружність талії, см (NCEP/АТР III)	94,2	96,2	98,0	99,5	100,6	101,4	101,8	102,0	102,0
Окружність талії, см (IDF)	85,1	87,0	88,9	90,5	91,8	92,7	93,4	93,8	94,0
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,13	1,10	1,07	1,04	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
САТ, мм рт.ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130
ДАТ, мм рт.ст.	76	78	79	81	82	83	84	85	85
Тригліцериди, ммоль/л	1,44	1,48	1,52	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,70
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

Таблиця 4

Відрізнi точки для діагностики МС у дівчат, адаптовані до критеріїв у дорослих

Показник	Дівчата								
Вік, роки	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Окружність талії, см (NCEP/АТР III)	79,5	81,3	82,9	84,2	85,2	86,2	87,0	87,7	88,0
Окружність талії, см (IDF)	72,5	74,2	75,7	76,8	77,7	78,5	79,2	79,8	80,0
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,25	1,25	1,26	1,26	1,27	1,27	1,28	1,29	1,30
САТ, мм рт.ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130
ДАТ, мм рт.ст.	80	82	83	84	84	84	85	85	85
Тригліцериди, ммоль/л	1,60	1,53	1,46	1,44	1,46	1,53	1,61	1,68	1,70
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

На конгресі Європейського товариства дитячих ендокринологів (2007) узгоджені дещо інші критерії діагностики МС у дітей. Синдром діагностують за наявності у дитини **трьох** із наведених нижче критеріїв:

- індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq$  85 перцентилья відповідно статі віком від 2 до 20 років;
- окружність талії (ОТ)  $\geq$  90 перцентилья відповідно віку та статі;

- артеріальний тиск  $\geq 90$  процентиля відповідно віку, зросту та статі дитини;
- глікемія натще  $\geq 6,1$  ммоль/л, або порушення толерантності до глюкози, або ЦД 2;
- рівень тригліцеридів  $\geq 1,2$  ммоль/л;
- рівень ХС ЛПВЩ  $<0,9$  ммоль/л.

З огляду на те що антропометричні параметри у дітей і підлітків залежать від віку і статі, для діагностики надмірної маси тіла використовуються процентильні таблиці розподілу цих параметрів в популяції з урахуванням віку і статі. Є розбіжності з питання про те, який ІМТ слід асоціювати з надмірною масою тіла та ожирінням. До групи ризику з розвитку надмірної маси тіла відносять дітей та підлітків, ІМТ яких знадиться в діапазоні між 85 і 90-м процентилем. Ряд авторів пропонують діагностувати надмірну масу тіла/ожиріння при ІМТ рівному 90-му процентилю, інші - 95-му процентилю. Безсумнівно, для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння у дітей і підлітків більш доцільно використовувати уніфіковані критерії ІМТ, які скориговані з урахуванням віку та статі і відповідають критеріям надмірної маси тіла ( $25 \text{ кг/м}^2$ ) та ожиріння ( $30 \text{ кг/м}^2$ ) у дорослих, оскільки саме ці значення визначають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (табл. 5).

Разом з тим ІМТ не дає повного уявлення про розподілення жирової тканини в організмі. Виділяють два основні типи розподілу жирової тканини при ожирінні: гіноїдний і андроїдний. Гіноїдний тип характеризується переважним накопиченням жирової тканини на стегнах, в той час як андроїдний тип – накопиченням жирової тканини в області живота, при цьому її найбільша кількість розташована вісцерально (абдомінальне ожиріння).

При оцінці ІР слід не тільки враховувати рівень інсуліну, а й зіставляти його з рівнем глюкози, що важливо для виявлення порушень толерантності до глюкози і ЦД2. ГІ на тлі нормоглікемії, як правило, свідчить про наявність ІР. Пероральний глюкозотолерантний тест з розрахунком співвідношення інсуліну і глюкози плазми на початку і через 2:00 вважається кращим методом для діагностики ІР.

З метою виявлення ІР запропоновані розрахункові індекси:

- індекс чутливості до інсуліну QUICKI Index (QUAntitative Insulin sensitivity ChecK Index);
- індекс інсулінорезистентності HOMA<sub>R</sub> (HOMeostatic Model Assessment), який розраховується за формулою:

$$Go \times INSo / 22,5,$$

де Go - концентрація глюкози в плазмі натще (ммоль/л),

INSo - концентрація інсуліну в сироватці натще (мкОД /мл).

Єдині критерії оцінки ІР відсутні. На підставі обстеження 372 дітей різного віку, які знаходились на різних стадіях статевого дозрівання, запропоновані відрізнні точки у дітей та підлітків, що відповідають 90-му процентилу:

інсулін - 15,05 мкОД/мл;

С-пептид - 2,85 нг/мл;

НОМА<sub>R</sub>-індекс - 3,43;

QUICKI-індекс > 1,10.

Таблиця 5

Значення індексу Кетле (індексу маси тіла) у дітей та підлітків у віці від 2 до 18 років, що відповідають критеріям надмірної маси тіла (25 кг/м<sup>2</sup>) і ожиріння (30 кг/м<sup>2</sup>) у дорослих

Вік, роки	Індекс Кетле			
	Надмірна маса тіла		Ожиріння	
	Чоловіча стать	Жіноча стать	Чоловіча стать	Жіноча стать
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5,5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10,5	20,20	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11,5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15,5	23,60	24,17	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,70	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25	25	30	30

Діагностика АГ за допомогою методу разових вимірювань у дітей і підлітків проводиться з використанням спеціальних таблиць, що ґрунтуються на результатах популяційних досліджень, і включає такі етапи:

- 1) визначення за спеціальними таблицями процентилю зросту, відповідного статі і віку пацієнта;
- 2) вирахування середніх значень САТ та ДАТ на основі трьох вимірювань АТ, проведених з інтервалом 2-3 хвилини;
- 3) зіставлення середніх значень САТ та ДАТ пацієнта, одержаних за результатами трикратного вимірювання артеріального тиску під час одного візиту з 90-м і 95-м процентилями артеріального тиску, відповідно до статі, віку і процентилю зросту пацієнта;
- 4) порівняння середніх значень САТ та ДАТ зареєстрованих під час трьох візитів пацієнта з інтервалами між ними 10-14 днів, з 90-м і 95-м процентилями артеріального тиску, відповідно до статі, віку і процентилю зросту пацієнта;
- 5) якщо три середні значення САТ та ДАТ, визначені під час трьох візитів з інтервалом 10-14 днів, відповідають критеріям нормального артеріального тиску, передгіпертензії або АГ, встановлюють відповідний діагноз.

Клінічне вимірювання артеріального тиску не завжди відображає справжні цифри артеріального тиску у хворих. Всі спірні питання стосовно рівня артеріального тиску у дітей слід вирішувати за допомогою методу добового моніторування артеріального тиску.

Лікування. Оскільки надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини є одним з основних патогенетичних чинників формування МС, провідне місце в комплексному лікуванні хворих повинні займати заходи, спрямовані на боротьбу з ожирінням, насамперед оптимізація способу життя у вигляді підвищення рівня фізичної активності і призначення дієти. Зниження маси тіла на 10-15% супроводжується зменшенням маси вісцеральної жирової тканини. Це, як правило, призводить до поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення системної ГІ, поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, зниження артеріального тиску.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів (American Heart Association) для підтримки задовільного стану здоров'я дорослим і дітям (старше 5 років) необхідно кожного дня виділяти не менше 30 хвилин для помірних динамічних (аеробних) навантажень і протягом 30 хвилин 3-4 рази на тиждень – інтенсивним фізичним навантаженням.

Приклади помірної фізичної активності: швидка ходьба кроком (3 км за 30 хвилин); їзда на велосипеді (8 км за 30 хвилин); танці в помірному темпі (тривалість 30 хвилин); гра в баскетбол (протягом 15-20 хвилин); гра в волейбол (протягом 45 хвилин).

Доведено, що при щоденному 50-хвилинному фізичному навантаженні (70% максимального споживання кисню) протягом 7 днів у хворих на ЦД-2 достовірно підвищується чутливість периферичних тканин (скелетних м'язів) до інсуліну.

Раціон харчування складається з урахуванням маси тіла, віку, статі, рівня фізичної активності та харчових пристрастей хворих. Дієта повинна бути гіпокалорійною - з обмеженням жирів і швидко засвоюваних вуглеводів. Споживання жиру обмежується до 25-30% від добової норми калорій.

Система дієтичного підходу до лікування АГ у дітей – DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) – включає фрукти, овочі, багата на волокна, містить мало жиру (насиченого і загального) порівняно із звичайною дієтою, а отже, більше калію, магнію, кальцію, флавоноїдів, флавінів, бета-каротину, бета-криптоксантину, лікопену, лютеїн-зексантину і фітостеролів. Відомо, що DASH знижує артеріальний тиск, рівень ліпідів у крові.

Надходження до організму калію відіграє велику роль у зменшенні толерантності до глюкози.

У разі якщо ефект недостатній, для зниження маси тіла протягом трьох місяців у дітей старше 12-річного віку можливе застосування інгібітору панкреатичної та кишкової ліпази орлістату в дозі 120 мг 3 рази на день. Препарат призначається лише при відсутності гастроінтестинальної патології.

Особливе місце серед лікарських засобів, що збільшують чутливість тканин до дії інсуліну, займає метформін. Також метформін має гіполіпідемічну, гіпотензивну, антиатерогенну дію, пригнічує глюконеогенез і глікогеноліз в печінці.

Препарат приймають під час їди 2-3 рази на добу. Починають з низької дози 0,5 г 2 рази на добу, поступово підвищуючи дозу. Середня підтримуюча доза - 1,5 г, максимальна - 2,5-3 г на добу.

Медикаментозне лікування АГ з використанням антигіпертензивних препаратів проводять при стабільній формі захворювання. Отримано досить багато експериментальних і клінічних підтверджень того, що традиційні блокатори РААС - ІАПФ (лізиноприл) і антагоністи рецепторів ангіотензину (валсартан) - здійснюють сприятливий метаболічний ефект: зменшують ІР і рівень глікемії, активують захоплення глюкози периферичними тканинами і збільшують експресію транспортера глюкози в жировій тканині, серцевому м'язі і скелетній мускулатурі. У пацієнтів з МС блокатори РААС значимо підвищують рівень адипонектина плазми крові, покращують показники ліпідного обміну і сприяють диференціюванню преадипоцитів у невеликі інсулінчутливі адипоцити.

Оскільки більшість диуретиків порушують вуглеводний обмін і можуть викликати дісліпопротеїдемію, показано призначення індапаміду ретарду, який не тільки сприяє зниженню рівня АТ, а й позитивно впливає на показники вуглеводного, ліпідного і пуринового обмінів.

З метою корекції гіпертригліцеридемії можливе застосування омега-3-поліненасичених жирних кислот.

Найбільші труднощі представляє корекція гіперхолестеринемії оскільки терапія статинами в педіатрії може використовуватися лише у випадках вираженої гіперхолестеринемії. Останнього часу з цією метою призначаються харчові волокна, які нормалізують функцію шлунково-кишкового тракту, сприяють більш швидкому наповненню шлунка і підтримки почуття насичення, подовжують час спорожнення шлунка, змінюють всмоктування в кишечнику, поліпшують показники ліпідно-вуглеводного обміну.

Є точка зору щодо доцільно застосування при лікуванні МС L-карнітину, враховуючи його функції (транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії,  $\beta$ -окислення жирних кислот та утворення АТФ, вільного КоА і ацил-карнітину, видалення потенційно токсичних метаболітів, що утворюються при розпаді жирів),

**Профілактика.** Основними напрямками профілактики розвитку МС є достатня фізична активність і відповідна фізіологічним потребам дієта.



## **АДИПОЦИТАРНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ**

**Чайченко Т.В.**

**Харківський національний медичний університет**

Ожиріння є суттєвою проблемою сучасного суспільства, яка набула масштабів епідемії в усьому світі. За прогностичними даними на кінець 2010 року ожиріння спостерігали в середньому у 30% дітей світу з незначними коливаннями залежно від регіону проживання. Відомо, що особи, які страждали на ожиріння в дитинстві, демонструють його в подальшому дорослому житті та страждають на коронарну хворобу серця з більш раннього віку у порівнянні із загальною популяцією. Ожиріння уже в дитячому віці асоціюється з інсулінорезистентністю та інтолерантністю до вуглеводів аж до формування цукрового діабету 2 типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ремоделюванням серця та крупних судин. В 2005 році International Diabetes Federation визначила сполучення абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу й хронічного субклінічного запалення як метаболічний синдром (МС)].

Загалом існує декілька теорій патогенезу МС, провідні з яких глюкоцентрична, ліпоцентрична та ліпокінінова (адіпокінова). Глюкоцентрична теорія розглядає в якості провідного механізму формування порушень інсулінорезистентність, ліпоцентрична – факт що перенавантаження адіпоцитів ліпідами з їх подальшим викидом у кровообіг та відповідним впливом на тканини, ліпокінова (адіпокінова) – порушення адіпоцитарно-гіпоталамічних відносин завдяки надмірному викиду адіпоцитокінів. Найбільшу кількість прихильників має на сьогодні глюкоцентрична теорія. При чому Reaven, який, власно, запропонував термін «метаболічний синдром», постулював його як ланцюг між інсулінорезистентністю та кардіоваскулярними розладами. Інсулінорезистентність розглядається як ключовий патогенетичний елемент кардіометаболічного континуума і в педіатричній практиці.

Під інсулінорезистентністю мають на увазі порушення інсулін-опосередкованої утилізації глюкози в трьох органах (кістякові м'язи, жирова тканина й печінка), де патофізіологічні зміни залежать від природи дії інсуліну через специфічність GluT-4 рецепторів, що забезпечують ефекти гормону.

Основною клінічною ознакою, що дозволяє віднести пацієнта до групи ризику по формуванню МС, є ожиріння, яке представляє собою патологічний стан з надлишковим накопиченням жирової тканини внаслідок дисбалансу між

енергоспоживанням та енерговитратами у осіб із спадковою схильністю або без неї. Жирова тканина регулює енергетичний баланс шляхом секреції адіпоцитокінів, а ожиріння є проявом адіпоцитарної дисфункції, провідним проявом якої є інсулінорезистентність.

При збільшенні об'єму адіпоцитів зростає кількість депонованих в них тригліцеридів (ТГ). На ранніх стадіях ожиріння адіпоцити взмозі активно депонувати ТГ та підтримувати адекватну швидкість ліполізу натше. На цій стадії підвищується експресія ензимів, що сприяють синтезу ТГ. При подальшому збільшенні розміру адіпоцитів, зменшується їх спроможність до виконання ендокринної функції, що призводить до виникнення адіпокін-залежного запалення, яке впливає на спроможність адіпоцитів депонувати ТГ. Особливо відзначається роль MCP-1, хемоаттрактантна функція якого призводить до макрофагальної інфільтрації адіпоцитів. Інші фактори, такі як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  також сприяють виникненню макрофагальної інфільтрації. Доведено, що кількість макрофагів у осіб з ожирінням доходить до 50 % від загальної кількості клітин жирової тканини в порівнянні з 5-10 % у худих.

Під впливом прозапальних цитокінів прискорюється ліполіз та гальмується синтез ТГ в адіпоцитах. Як наслідок – підвищення в циркуляції ВЖК та захоплення ТГ безпосередньо скелетними м'язами після впливу ліпопротеїдліпази в судинному руслі. Так надлишок циркулюючих ВЖК призводить до аккумуляції тригліцеридів та активованих ліпідів у формі довголанцюгових ефірів ацил-Co-A в скелетних м'язах, печінці та  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, що призводить до пошкодження нормальної функції цих клітин – так званому ефекту ліпотоксичності.

Залежність структури та функції адіпоцитів та скелетних м'язів від об'єму жирової тканини з урахуванням запалення, представлена на рис.1.

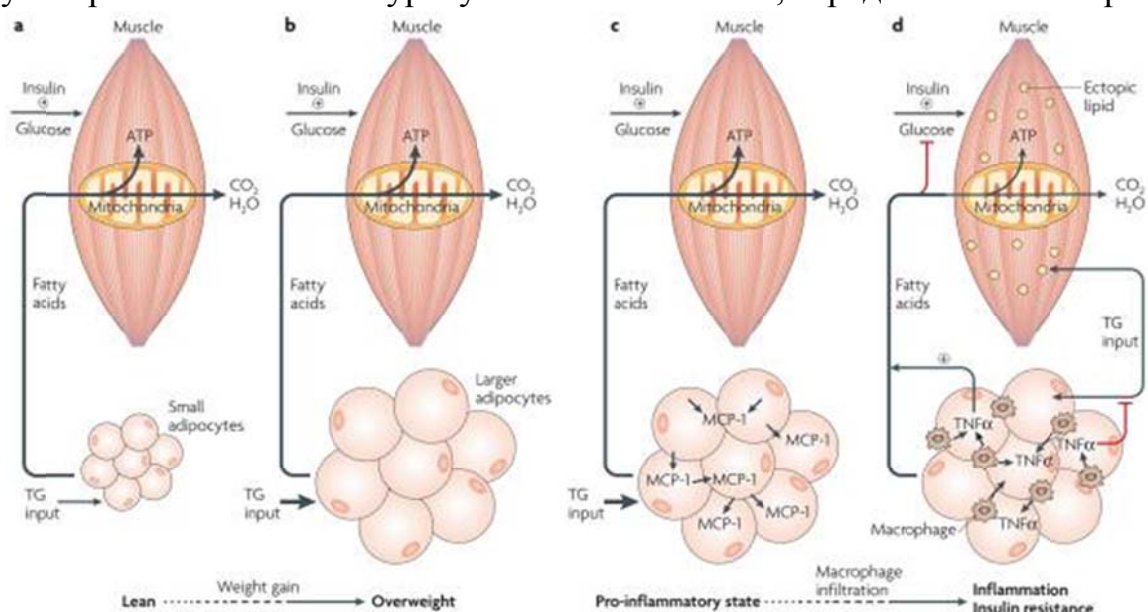


Рис. 1 Адіпоцитарна дисфункція та інсулінорезистентність при ожирінні

Інсулінорезистентність патогенетично пов'язана з кількома механізмами: як результат впливу адіпоцитокінів, як результат підвищеного рівню ВЖК, як наслідок генетично детермінованої мітохондріальної дисфункції. Кінцевим рецептором ВЖК є мітохондрія, де безпосередньо відбувається процес  $\beta$ -окислення жирних кислот, а також повна оксидація ліпідних та вуглеводних метаболітів в циклі трикарбонових кислот та респіраторному ланцюгу. Тому порушення експресії генів, що регулюють окислення/фосфориляцію, які було винайдено у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, з предіабетом та віково-залежною інсулінорезистентністю, можуть розглядатись в якості доказу існування мітохондріальної дисфункції як підґрунтя інсулінорезистентності. Мітохондріальна дисфункція призводить до неспроможності засвоєння жирних кислот шляхом оксидації, що, в свою чергу, підсилює ліпотоксичність та накопичення тригліцеридів у м'язах. З іншого боку, збільшений потік ВЖК у мітохондрію з підвищеною їх оксидацією, призводить до медіаторної інсулінорезистентності більш вірогідно, ніж власно надлишок внутрішньоклітинних ліпідів.

В якості медіаторів ВЖК-індукованої інсулінорезистентності розглянуто активність деяких протеїнів Ser/Тур кіназ, оскільки ВЖК інгібують проксимальні рівні інсулінового сигналу, такі як Тур фосфориляція інсулінових рецепторів та IRS протеїнів. До того ж надлишок ВЖК може підтримувати інсулінорезистентність шляхом активації Toll-like рецепторів (TLR2 and TLR4) в адіпоцитах та м'язах з індукцією прозапального сигналінгу.

Запалення призводить до виникнення м'язової інсулінорезистентності шляхом прямого та непрямого впливу TNF- $\alpha$  на інсулінові сигнали. Непрямий відбувається через фосфориляцію інсулін-рецептор-субстратного протеїна (IRS), що потребує наявності протеїнкіназ JNK-1 та MAP4K4 [14]. При чому MAP4K4 розглядається в якості ініціального медіатора сигнальних шляхів інгібіторного ефекта TNF $\alpha$  на інсулін-залежний транспорт глюкози в жировій тканині та скелетних м'язах.

Хронічне цитокінзалежне запалення в жировій тканині супроводжується зростанням рівня TNF- $\alpha$ , який негативно регулює рецептор ядерного гормону - ресептор peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  – незамінний транскрипційний регулятор адіпогенезу, в фосфориляції якого беруть участь числені кінази і для підтримки якого абсолютно необхідно є зріла адіпоцитарна функція, що проявляється у спроможності до синтезу і кумуляції ТГ. Тобто взаємини TNF- $\alpha$  та PPAR $\gamma$  розглядаються в якості ключового моменту сполучення між запаленням і адіпоцитарною дисфункцією, а саме TNF $\alpha$  впливає на PPAR $\gamma$  на різних рівнях – транскрипційному, трансляційному та обміну PPAR $\gamma$  mRNA і протеїну (рис.2 )

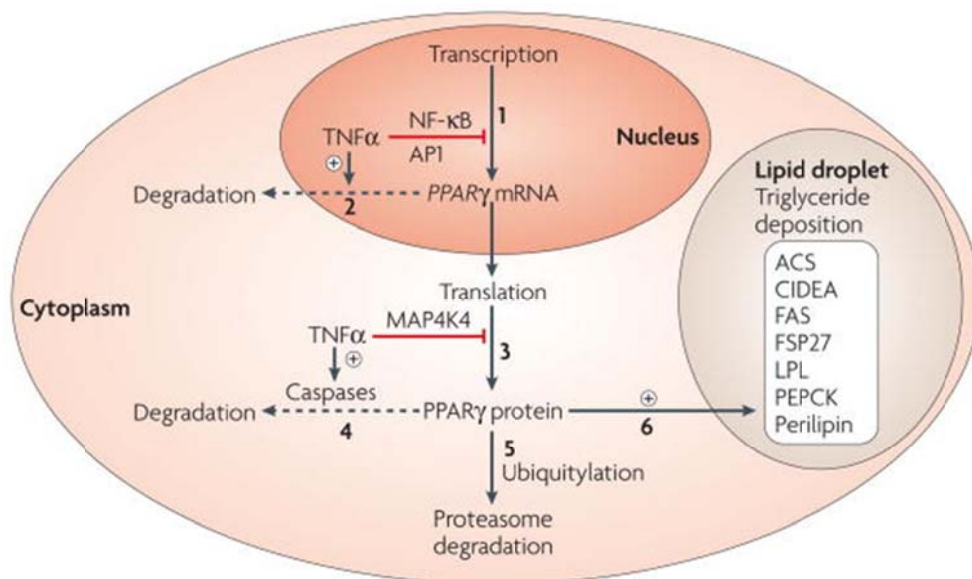


Рис.2. Взаимоотношения PPAR $\gamma$  и TNF $\alpha$  в адипоцитах

Індукована інсулінорезистентність, в свою чергу, призводить до розвитку компенсаторного гіперінсулінізму та інтолерантності до вуглеводів, що клінічно презентуються порушеннями глікемії натще, порушенням толерантності до глюкози або розвитком цукрового діабету.

Відомо, що в ситому стані адіпоцити продукують лептин, який зв'язується із специфічними рецепторами на поверхні нейронів базомедіального гіпоталамуса, що стимулює продукцію ними проопіомеланокортину, який сприяє продукції  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону та активує меланокортин-3 та меланокортин-4 рецептори, чим знижує апетит. В той же час лептин інгібує виділення апетит-стимулюючого нейропептиду гамма в arcuate nucleus та призводить до зменшення рівня білку, пов'язаного з агуті, який стримує сигналінг рецепторів меланокортину-3 та меланокортину-4. При ожирінні реєструють як підвищення, так і зниження концентрації лептину. Підвищення рівня лептину при ожирінні може бути спричинене центральною лептиновою резистентністю, а саме підвищення концентрації гормону не призводить до інгібіції нейропептиду гамма та білку, пов'язаного з агуті, тому апетит зберігається підвищеним. Також описані нечисленні генетично детерміновані сімейні варіанти лептинового дефіциту, що спричиняють недостатнє пригнічення апетиту з формуванням морбідного ожиріння, успішне лікування якого стало можливим після створення препарату рекомбінантного лептину людини (рис. 3).

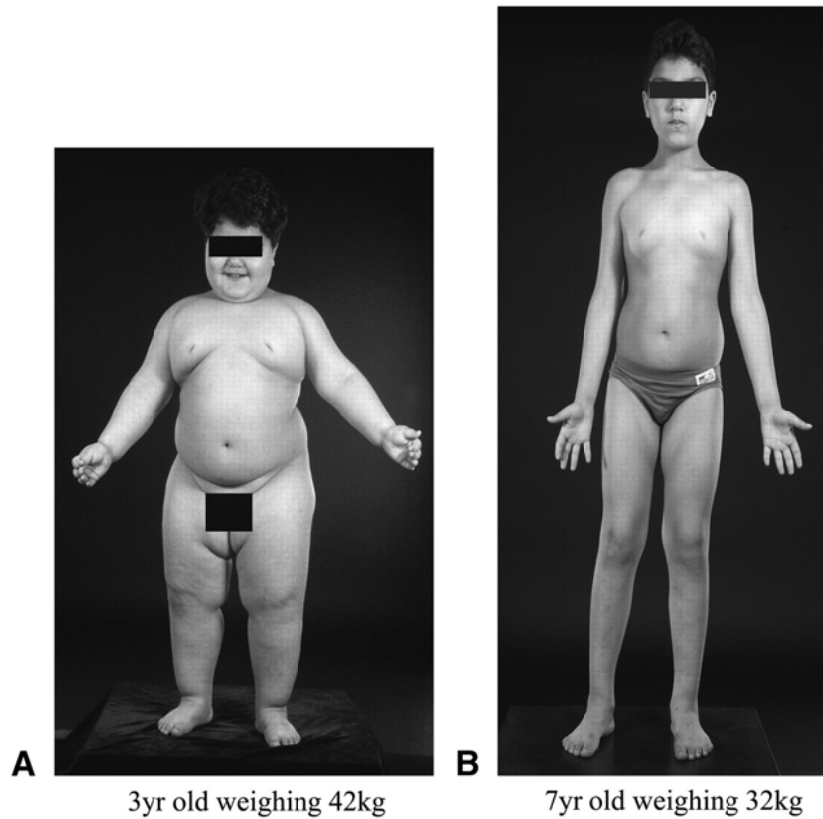


Рис. Ефект лікування пацієнта із вродженим дефіцитом лептину моногенної етіології

Отже у більшості випадків ожиріння діагностується надлишковий рівень лептину. При чому повідомляють, що концентрація лептину прямопропорційна жировій масі. Доведено, що лептинові рецептори розташовані не тільки в гіпоталамусі, а також презентовані в різноманітних тканинах організму, що робить можливим прямий вплив лептину на органи-мішені. Так наявність лептинових рецепторів в серці та судинах обумовлює прямий вплив лептину на серцевосудинну систему при ожирінні шляхом стимуляції контракції гладких м'язів судин та додаткової коопераційної взаємодії із ангіотензином-II та ендотеліном-1. Поряд із рецепторною теорією існує думка про те, що центральна гіперсимпатікотонія обумовлена порушенням функції arcuate nucleus в умовах лептинорезистентності з центральним механізмом розвитку артеріальної гіпертензії.

Здібність лептину стимулювати продукцію TNF- $\alpha$  та IL-6, індукувати оксидативний стрес, підвищувати продукцію хемоаттрактантного протеїну-1 та ендотеліну-1 також призводить до промоції артеріальної гіпертензії та атерогенезу у осіб з гіперлептинемією та інсулінорезистентністю. Означені ефекти також підтримуються здібністю лептину стимулювати кальцифікацію судинної стінки та провокувати тромбогенез шляхом підвищення агрегації тромбоцитів.

Нейрональна синтаза оксиду азоту та eNOS, що супроводжують гіперлептинемію, незалежно асоціюються із формуванням концентричного ремоделювання міокарду лівого шлуночка. До того ж погіршення відповіді на адренергічні стимули в умовах погіршення оксид-азотного сигналінгу призводять до зменшення контрактильності міокарду.

З гіперлептинемією також пов'язана додаткова керамід-залежна теорія, що постулює зменшення контрактильності міокарду у осіб з ожирінням внаслідок ліпотоксичного ефекту щодо кардіоміоцитів. При чому доведено, що концентрація лептину більша за 10 нг/мл вже асоціюється з впливом на міокардіальну функцію.

З точки зору впливу на контрактильність міокарду в умовах гіперлептинемії важливим представляється ефект лептину на метаболізм ВЖК, які є провідним енергетичним ресурсом для кардіоміоцитів. Так, відомо, що збільшення концентрації лептину призводить до підвищення оксидзації жирних кислот та ліполізу триацилгліцеридів із-за стимуляції фосфориляції АМФ протеїнкінази. З цієї позиції розглядають компенсаторний антистеатозний ефект лептину. В той же час, повідомляють, що означений ефект зберігається лише на початкових стадіях ожиріння, тоді як пізніше формування лептинорезистентності та/або лептинодефіциту з формуванням ліпотоксичності призводять до розвитку міокардіальної дисфункції, яка до того ж підтримується інсулінорезистентністю.

Встановлено, що лептин концентраційно-залежно індукує концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка. В той же час існує думка про ремоделювання внаслідок сукупного ефекту лептинорезистентності з гіперпродукцією ендотеліну-1 та ангіотензину-2. В усякому разі впливає парадоксальний ефект лептину на формування дезадаптаційної гіпертрофії кардіоміоцитів з апоптозом, проліферацією та ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу. При чому сумація даних щодо пошкоджуючого впливу лептину на серцево-судинну систему призвела навіть до формулювання гіперлептинемічної теорії розвитку кардіоміопатії при ожирінні.

Адіпонектин – цитокін, що продукується адіпоцитами, рівень якого асоціюється із ожирінням як у дорослих осіб, так і дітей, при чому його концентрація зменшується при збільшенні маси тіла та збільшується після її втрати. Адекватна продукція адіпонектину залежна від функціональної активності інсулінових рецепторів. Провідним ефектом адіпонектину вважають підвищення інсулінсенситивності в інсулінзалежних тканинах (скелетні м'язи, печінка, жирова тканина) за рахунок підвищення оксидзації жирних кислот, а також збільшення витрат енергії та редукцію продукції глюкози в печінці. Повідомляють, що низькі рівні адіпонектину асоціюються з

інсулінорезистентністю, навіть можуть бути прогностичними у відношенні формування цукрового діабету 2 типа. При чому низьку концентрацію адіпонектину вважають раннім маркером ризику формування цукрового діабету і атеросклерозу у дітей та підлітків.

Окрім лептину та адіпонектину адіпоцити продукують також грелін (відіграє роль у довготривалій регуляції масостату), резистин (що є антагоністом інсуліну в інсулінзалежних тканинах), активатор плазміногену-1 (сприяє формуванню тромботичних станів), ангіотензиногену (що додатково сприяє підвищенню артеріального тиску особливо у сукупності з симпатотонічним впливом лептину), трансформуючий фактор росту  $\beta$  (сприяє проліферації преадіпоцитів особливо на тлі підвищення концентрації TNF $\alpha$ ) та багато інших молекул, рівень яких при ожирінні асоціюється з усугубленням інсулінорезистентності, формуванням серцевосудинних та реологічних порушень.

Отже адіпоцити представляють собою активно функціонуючий ендокринний орган, діяльності якого притаманна функція саморегуляції. Зріла адіпоцитарна функція проявляється у тому, що при надлишковому надходженні ТГ, вони депонуються у ліпідні краплі. При критичному збільшенні об'єму адіпоциту вмикається механізм продукції TNF- $\alpha$  що сприяє прискоренню ліполізу завдяки послабленню антиліполітичної дії інсуліну із-за редукції інсулінової рецепції, а також гальмуванню синтезу ТГ в ліпідних краплях шляхом гальмування регулятору адіпогенезу PPAR $\gamma$  з підвищенням експресії CIDEA (як медіатору PPAR $\gamma$ ), що призводить до підвищення секвестрації безпосередньо ТГ з ліпідної краплі з обмеженням викиду ВЖК, надлишок яких спричиняє ліпотоксичність. Інший компенсаторний механізм при збільшенні об'єму адіпоцитів полягає у підвищенні викиду лептину (з метою пригнічення апетиту і зменшення надходження ліпідів у депо) і адіпонектину (з метою підвищення інсулінсенситивності в інсулінзалежних тканинах).

Порушення адіпоцитарної функції проявляється у неспроможності «утримання» ВЖК всередині клітин навіть в умовах надмірного викиду TNF- $\alpha$ , що у сукупності призводить до формування інсулінорезистентності. В той же час центральна лептинорезистентність призводить до надмірного викиду лептину з прямим пошкоджуючим впливом на тканини, а пригнічення викиду адіпонектину призводить до нівелювання його компенсаторного ефекту.

З клінічної точки зору інсулінорезистентність, яка модифікує утилізацію ВЖК та споживання кисню, дисглікемія, дисліпідемія, гіперлептинемія, підвищені рівні TNF $\alpha$  зменшують ефективність серцевої діяльності та призводять до ремоделювання міокарду та судин, розвитку артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, стеатозу печінки, що у сукупності

представляют собою симптомокомплекс, відомий під назвою «метаболический синдром».

Отже адипоцитарна дисфункція є патогенетичним ланцюгом, що поєднує надлишок маси з інсулінорезистентністю і ліпотоксичністю та може розглядатись в якості провідного патогенетичного фактора метаболічного синдрому у дітей з ожирінням.



## **АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ОЦЕНКА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ. СИМПТОМЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ.**

**Чернышева О.Е.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Нервная система регулирует жизнедеятельность организма, обеспечивая координированную деятельность органов и систем. Основная функция нервной системы – объединение и регуляция разных физиологических процессов в соответствии с переменными условиями внешней и внутренней среды. Усложнение всех форм нервной деятельности идет постепенно, однако каждый возрастной период ребенка характеризуется качественно новым этапом развития его как личности. В каждом возрастном периоде детского организма есть критерии, которые определяют границы между нормой и патологией. В связи с развитием высших отделов центральной нервной системы (ЦНС) безусловные рефлексы уступают место более тонким, дифференцированным реакциям. Задержка обратного развития рефлексов раннего детского возраста свидетельствует о патологии нервной системы, равно как и “возвращение их”. Умение распознать патологию ЦНС расширяет диапазон клинического мышления врача, его диагностические возможности, позволяет выбрать рациональный план обследования, лечения, профилактики. Знание этой темы – неотъемлемая часть знаний-умений при следующем изучении частной патологии на кафедрах детской неврологии, неонатологии, детских инфекционных заболеваний.

Нервная система осуществляет координацию физиологических и метаболических процессов, происходящих в различных органах и тканях, а также при ее посредстве устанавливается связь организма в целом с окружающей средой.

Закладка нервной системы происходит на первой неделе внутриутробного развития из наружного зародышевого листка (эктодермы) в виде медуллярной пластинки, которая сначала превращается в желобок, а затем в медуллярную трубку. Передний ее конец на 2 неделе внутриутробного развития утолщается. В результате роста передней части медуллярной трубки на 5-6 неделе образуются мозговые пузыри, из которых в последующем формируются 5 частей головного мозга:

- два полушария, связанных мозолистым телом;
- промежуточный мозг;
- средний мозг;

- мостомозжечок;
- продолговатый мозг.

Наиболее интенсивно деление нервных клеток происходит на 10-18 неделе внутриутробного развития. Этот период считается критическим в развитии мозга, так как действие любого тератогенного фактора может вызвать патологию развития.

Различные отделы головного мозга имеют свои темпы развития. Так, внутренний слой мозговых пузырей растет медленней, чем корковый, в результате чего образуются складки и борозды. Развитие мозжечка начинается сравнительно поздно.

Головной мозг ребенка значительно отличается от головного мозга взрослого человека.

К моменту рождения головной мозг ребенка больше относительно массы тела, чем у взрослого. Так, у новорожденного масса мозга составляет  $1/8 - 1/9$  массы тела, в то время как у взрослого –  $1/40$  от массы тела. К моменту рождения у ребенка сформировано только 25% нервных клеток, к 6 месяцам – 66%, к году – 90-95%.

Головной мозг ребенка отличается тем, что крупные борозды и извилины хорошо выражены, но имеют малую высоту и глубину. Мелких борозд относительно мало и они появляются после рождения. Размеры лобной доли относительно меньше, чем у взрослого, а затылочной – больше. Мозжечок развит слабо, характеризуется малой толщиной, малыми размерами полушарий и поверхностными бороздами. Боковые желудочки относительно велики. Белое вещество плохо дифференцировано от серого. Это объясняется тем, что нервные клетки лежат не только близко друг к другу, но и располагаются в значительном количестве в пределах белого вещества. Кроме того, практически отсутствует миелиновая оболочка.

Процесс дифференциации нервных клеток сводится к значительному росту аксонов, их миелинизации, росту и увеличению разветвленности дендритов, образованию межневральных синапсов.

Темп развития нервной системы происходит тем быстрее, чем меньше ребенок. Особенно энергично он протекает в первые три месяца жизни. Дифференцировка нервных клеток достигается к 3 годам, а к 8 годам кора головного мозга по строению похожа на кору взрослого человека. Окончательная миелинизация нервных волокон происходит к 30-40 годам.

Кровоснабжение мозга у детей лучше, чем у взрослых. Это объясняется богатством капиллярной сети, которая продолжает развиваться и после рождения. Однако отток крови от головного мозга у детей первого года жизни отличается от такового у взрослых, так как диплоические вены образуются

лишь после закрытия родничков. Это способствует большему аккумулярованию токсических веществ и метаболитов при различных заболеваниях. Кроме того, у детей первого года жизни выражена проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти причины создают условия для более частого возникновения токсических форм инфекционных заболеваний у детей раннего возраста.

Твердая мозговая оболочка у новорожденных относительно тонкая, сращена с костями основания черепа, венозные пазухи тонкостенны и относительно уже, чем у взрослых. Мягкая и паутинная оболочки у новорожденных тонки. Субдуральное и субарахноидальное пространства уменьшены. Цистерны, расположенные на основании мозга, – относительно велики. Сильвиев водопровод шире, чем у взрослых.

По мере развития нервной системы существенно изменяется и химический состав мозга. Уменьшается количество воды, увеличивается содержание белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов.

Спинной мозг к рождению более развит, чем головной мозг. Шейное и поясничное утолщения спинного мозга у новорожденных не определяются и начинают контурироваться после 3 лет жизни. Длина спинного мозга увеличивается медленнее, чем длина позвоночника, поэтому нижний конец спинного мозга с возрастом перемещается кверху. Это должно учитываться при выполнении спинномозговой пункции, чтобы не повредить вещество мозга.

Формирование двигательной активности у ребенка имеет свои закономерности. Движения новорожденного ребенка хаотичные, генерализованные, нецеленаправленные. Отмечается гипертонус мышц-сгибателей, который в норме исчезает к двум месяцам. Отмечается светобоязнь, нистагм (непроизвольные быстрые ритмические движения глазных яблок).

На 2-3 неделе развития начинает формироваться координация. Сначала ребенок фиксирует взгляд на ярком предмете на 2-5 сек, затем к концу 1 месяца следит за движущейся игрушкой, поворачивая голову, что свидетельствует о начале развития координации шейных мышц.

В 1 месяц исчезает нистагм и ребенок уже плавно следит за движущимся предметом.

В 1,5 месяца ребенок начинает удерживать голову. Затем развиваются координированные движения рук. Это приближение рук к глазам, носу, потирание глаз, а позднее поднимание рук над лицом и разглядывание их.

В 2 месяца ребенок хорошо удерживает голову в положении на животе и в вертикальном положении.

В 3-3,5 месяца ребенок начинает ощупывать свои руки, перебирать пальцами края пеленки, одеяла. В этот же период начинают формироваться

целенаправленные движения, поэтому на расстоянии вытянутой руки над ребенком подвешивают игрушки. Ребенок вначале начинает удерживать игрушку, которую дал ему взрослый, двумя руками, а затем постепенно начинает делать попытки и активно захватывать ее руками. Лишь только с 5 месяца протягивание руки и хватание предмета напоминает таковые движения взрослого. Но при этом ребенок делает массу нерациональных движений. Хватательные движения сопровождаются параллельными движениями второй руки, при этом еще возникают движения ног, туловища и открывание рта. Захват предмета происходит вследствие прижатия пальцами предмета к ладони. В 9-10 месяцев отмечается ножницеобразное хватание предмета посредством смыкания большого и 2-3 пальцев по всей длине. С 12-13 месяцев – клещеобразное хватание с использованием концевых фаланг большого и указательного пальцев.

На 4-5 месяце развивается координация движения мышц спины, что проявляется переворачиванием ребенка со спины на живот, а затем в 5-6 месяцев – с живота на спину.

На 6 месяце ребенок начинает самостоятельно сидеть, что свидетельствует о развитии координации ног.

В 7-8 месяцев ребенок ползает с перекрестным движением рук и ног.

В 8-9 месяцев стоит в манеже, держась за опору, и переступает в манеже.

В 9 месяцев ребенок переступает при поддержке за две руки, затем за одну руку, и около 1 года начинает самостоятельно ходить. Нормальные сроки начала самостоятельной ходьбы – от 10-11 месяцев до 1 г 4 мес.

Зрелая походка устанавливается только к 4-5 годам. Сначала ребенок ходит, широко расставив ноги, стопы направлены в стороны, ноги согнуты в тазобедренных и коленных суставах, позвоночник в верхней части согнут вперед. Руки вытянуты вперед для сокращения расстояния, потом согнуты и прижаты к груди для страховки при падении.

В 2-2,5 года ребенок ходит почти не сгибая ног.

В 4-5 лет – правильная походка с синхронным движением рук.

#### Развитие эмоций.

У новорожденного эмоции только отрицательные, однообразные и рациональны, так как служат сигналом неблагополучия внутренней и внешней среды. Однако уже в первые дни жизни при приближении взрослого человека у ребенка повышается двигательная активность и усиливаются сосательные движения.

На 2-3 неделе жизни во время кормления через 3-4 минуты, когда наступает пауза для отдыха, ребенок рассматривает лицо матери, ее руки.

С 1 месяца такой интерес к матери возникает уже вне кормления во время бодрствования.

С 1,5 месяцев формируется начало улыбки.

С 2 месяцев улыбка при приближении матери становится очевидной.

С 9 до 12 недель к улыбке присоединяется смех и общее двигательное оживление с движением рук, ног, радостными возгласами.

В 4-5 месяцев при приближении незнакомого человека у ребенка сначала прекращаются движения и гуление, происходит приоткрывание рта, широкое открытие глаз. Это является ориентировочной реакцией. Вслед за ней чаще всего происходит радостное оживление, хотя в некоторых случаях может наступить отрицательная реакция, проявляющаяся в виде плача. Через 1-2 месяца ориентировочная реакция всегда при контакте с незнакомым человеком переходит в страх и негативизм.

В 5 месяцев ребенок среди других людей узнает мать.

В 6-7 месяцев формируется активная познавательная деятельность, он непрерывно манипулирует предметами и игрушками и появление нового предмета подавляет негативную реакцию на нового человека.

После 9 месяцев эмоции существенно обогащаются. Возникает робость и стеснительность. Контакт с новым человеком установить труднее. Но присущее ребенку значительное любопытство позволяет наладить контакт. В этом возрасте формируется уже и настоящая, т.е. моторная речь.

#### Развитие речи

В развитии речи выделяется несколько этапов:

1. Подготовительный этап – гуление, свирель и лепет.

Начинается с 1,5 месяцев. Гуление – а-аа, е-ее – произношение гласных букв. Гуление кратковременное, всегда на фоне оживления и радостного состояния.

В 2-3 месяца появляется гуление с произношением не только гласных, но и согласных звуков – гу, ши, бу. Гуление свидетельствует о хорошем самочувствии и положительном эмоциональном настрое ребенка.

В 4-5 месяцев появляется певучее гуление или свирель, когда ребенок произносит различные звуки в разной тональности: а-а-а-а-у-у-у-о-о-о.

В 7 месяцев у ребенка возникает лепет, т.е. произношение во время гуления отдельных слогов: ба, ма, да-да-да. Однако ребенок не связывает произносимые слоги с определенными людьми или действиями.

2. Этап возникновения «сенсорной» речи.

Начинается в 7-8 месяцев. Под сенсорной речью понимается способность ребенка связывать слышимое слово с конкретным образом или предметом, т.е. понимание отдельных элементов речи взрослого. Критерием начала этого этапа

является реакция ребенка на вопрос «где?». Ребенок на просьбу машет рукой, хлопает в ладоши. Лепет становится богаче, обогащается интонациями. Ребенок выполняет ряд просьб, понимает несколько десятков слов. Понимает слово «нельзя», «надо».

### 3. Этап возникновения моторной речи.

В 10-11 месяцев ребенок произносит первые слова и связывает данные слова с конкретными людьми или действиями. К году ребенок произносит 10-12 слов. К 1,5 годам речь обогащается незначительно – 30-40 слов. К этому возрасту ребенок понимает уже целые предложения. К 2 годам ребенок произносит 200-300 слов, в речи возникают простые предложения. К концу 2 года – предложения из 3-4 слов. С этого возраста начинается формирование суждений, и речь занимает ведущее место среди способов общения ребенка с окружающими людьми. Девочки обычно овладевают моторной речью раньше, чем мальчики.

## План обследования нервной системы и оценки нервно-психического развития у детей

### I. Возможные жалобы:

- головная боль (локализация, интенсивность, периодичность, время и причины возникновения, связь с другими симптомами);
- головокружение (выраженность, периодичность, продолжительность, связь с положением тела, сочетание с тошнотой, шумом в ушах, потерей равновесия, нарушением сознания);
- слабость, недомогание (степень выраженности, время возникновения, сочетание с другими неврологическими симптомами);
- нарушение чувствительности (болевой, температурной, тактильной);
- задержка развития (психомоторного, речевого, эмоционального);
- ослабление памяти;
- расстройство сна (бессонница, тревожный сон, нарушение засыпания, сногворение, снохождение);
- изменение речи (дизартрия, анартрия, скандированная речь, мутизм, заикание, алексия);
- изменение настроения и поведения (ровное или неустойчивое, раздражительность, плаксивость, эмотивность, склонность к аффектам, безразличие к окружающему);
- расстройство сознания (ступор, сопор, кома);
- судороги (общие или местные, локализация, характер - тонические, клонические, клонико-тонические, сопутствующие неврологические симптомы – нарушение сознания, головная боль, ретроградная амнезия и др.);

- гиперкинезы и спазмы мышц (локализация, периодичность появления, характер: гемибаллизм, миоклонии, тики, атетоз, торсионный спазм, блефароспазм, лицевой пара- и гемиспазм, писчий спазм, икота, тремор);
- тошнота, рвота (периодичность, частота, связь с другими симптомами);
- мышечная слабость (каких мышц, время возникновения);
- парезы, параличи (локализация, время возникновения);
- нарушение координации движений (походки, письма, приема пищи и др.);
- вегетативные и вегетативно-трофические расстройства (нарушение терморегуляции, потоотделения, деятельности сердечно-сосудистой системы - дистонии и др., пищеварения и т. д.);

## II. Осмотр.

### 1. Осмотр головы:

- форма и размеры черепа;
- соотношение размеров головы (высоты) и общей длины тела
- состояние черепных швов и родничков (см. нервную систему)
- наличие дефектов и повреждений головы (родовая опухоль, кефалогематома и др.)
- наличие уродств (анэнцефалия, микроцефалия, мозговые грыжи, дефекты костей черепа)

### 2. Выражение лица (амимичное, маскообразное, сонливое, напряженное)

### 3. Положение больного в постели и поза при стоянии (общий вид больного, осанка, положение рук и ног, поза во время сна)

### 4. Признаки дизэмбриогенеза (малые аномалии развития).

Наличие данных признаков (стигм) дизэмбриогенеза свидетельствует о наличии определенных «вредностей», которые влияли на развивающийся плод и привели к определенным структурным изменениям – аномалиям. Эти же «вредности» могли повлиять и на развитие клеток головного мозга, которые наиболее чувствительны к гипоксии. Именно поэтому при осмотре ребенка раннего возраста оценивается наличие следующих стигм дисэмбриогенеза:

#### а) голова:

- микроцефалия
- гидроцефальная форма черепа
- диспластическая форма головы

#### б) лицо:

- расширенное переносье (гипертелоризм)
- аномальная форма ушных раковин
- низкое расположение ушных раковин
- эпикант (третье веко)
- микрофтальм

- страбизм (косоглазие)
- катаракта
- голубые склеры
- антимонголоидный разрез глаз
- экзофтальм
- высокое небо
- рыбий рот
- хоботкообразная форма губ
- аномалии прикуса
- диспластический рост зубов
- большая уздечка языка
- короткая уздечка языка
- искривление носовой перегородки
- асимметрия лица

в) верхние конечности:

- увеличение кожных межпальцевых складок
- поперечная борозда на ладони
- брахидактилия
- варусная девиация мизинца
- увеличение V пальца рук

г) нижние конечности:

- плоскостопие
- непропорционально длинные пальцы
- укорочение пальцев ног
- сандалевидная щель
- расхождение промежутков между пальцами
- нахождение друг на друга I и II пальцев ног
- искривление V пальцев ног

д) шея и туловище:

- короткая шея
- крыловидные кожные складки на шее
- аномалии грудной клетки
- расхождение прямых мышц живота
- широкое пупочное кольцо
- грыжи
- крипторхизм.

III. Исследование рефлексов новорожденных.



IV. Оценка психомоторного и речевого развития детей грудного и ясельного возраста (в скобках указаны средние сроки появления навыков у здоровых детей).

1. Моторно-статическое развитие:

- удерживание головы (2 месяца)
- переворачивание со спины на живот (4 – 5 месяцев)
- переворачивание с живота на спину (5 – 6 месяцев)
- самостоятельное сидение (6 месяцев)
- зрелое ползание (7 – 8 месяцев)
- стояние с опорой (8 – 9 месяцев)
- стояние самостоятельное (10 – 11 месяцев)
- ходьба с поддержкой за руки (10 – 11 месяцев)
- ходьба самостоятельная (12 месяцев)

2. Целенаправленная моторная деятельность:

- активное схватывание предметов и примитивные манипуляции с ними (5 – 6 месяцев)
- переключивание предметов из одной руки в другую, протягивание рук близким, хлопанье в ладоши (7 – 8 месяцев)
- примитивная игровая деятельность (9 – 10 месяцев)
- разнообразные манипуляции с предметами, контакт со сверстниками (11 – 12 месяцев)

3. Зрительный анализатор:

- фиксация взгляда (2 недели)
- слежение за яркими предметами (3 недели)
- внимательное рассматривание предметов (4 – 5 месяцев)
- узнавание знакомых лиц (6 – 7 месяцев)
- наблюдение за взрослыми, реакция на мимику и жесты (9 – 10 месяцев)
- узнавание многих предметов по картинке (11 – 12 месяцев)

4. Слуховой анализатор:

- положительная эмоциональная реакция на голос (2 – 3 месяца)
- узнавание голосов близких, реакции на интонации голоса (4 – 6 месяцев)
- понимание обращенной речи (9 месяцев)
- выполнение простых словесных инструкций (10 месяцев)

5. Речь:

- гуление (2 месяца)
- большая протяженность гласных звуков – свирель (4 месяца)
- произношение слогов – лепет (7 – 8 месяцев)
- произношение отдельных слов (9 – 10 месяцев)
- попытки связать два слова в фразу (18 – 20 месяцев)

- многословные фразы, придаточные предложения (3 года)
- длинные фразы, монологи (4 – 5 лет)

V .Исследование рефлексов со слизистых оболочек, кожных, сухожильных и надкостничных.

Оценивается выраженность и симметричность рефлексов

- зрачковый (средний мозг, II, III пара черепно-мозговых нервов);
- корнеальный (мост, V, VII пара);
- мандибулярный (мост, V пара);
- глоточный (продолговатый мозг, IX, X пара);
- запястно-лучевой (C5 - C6);
- с двуглавой мышцы плеча (C5 - C6);
- с трехглавой мышцы плеча (C6 - C7);
- брюшные:
  - верхний (Th7 - Th9);
  - средний (Th8 - Th10);
  - нижний (Th11 - Th12);
- кремастерный (L1 - L2);
- коленный (L2 - L4);
- ягодичный (L4 - L5);
- ахиллов (L5 - S2);
- подошвенный (L5 - S2);
- анальный (S5).

VI. Оценка менингеальных симптомов:

- поза ребенка (наличие позы «легавой собаки»);
- наличие светобоязни, гиперестезии;
- напряжение брюшных мышц;
- ригидность мышц затылка;
- симптом Кернига;
- симптомы Брудзинского (верхний, средний, нижний);
- симптом Лесажа.

### Оценка психомоторного и речевого развития детей грудного и ясельного возраста

Проводится двумя способами:

1. По данным анамнеза – врач выясняет, в каком возрасте появились те или иные навыки. Опрос родителей проводится по указанной ранее схеме. Таким образом, выясняется, как ребенок развивался до момента осмотра.

2. По результатам объективного обследования нервно-психического развития на момент обследования. Врач обследует, что умеет делать ребенок. Например, если ребенку 5 месяцев, то следует проверить следующее:

- умеет ли ребенок переворачиваться с живота на спину и наоборот (следует попросить маму положить ребенка на живот и оценить способность ребенка перевернуться на спину);
- дать ребенку в руку игрушку и проверить, хорошо ли он ее схватывает и проводит ли с ней примитивные манипуляции;
- умеет ли ребенок внимательно рассматривать игрушку;
- наличие положительной эмоциональной реакции ребенка на голос мамы и отрицательной – на голоса незнакомых людей;
- умеет ли ребенок произносить длительно гласные звуки.

Затем на основании полученных данных следует оценить нервно-психическое развитие ребенка на момент осмотра. Например, если ребенку 5 месяцев, а он выполняет навыки на возраст 3 месяца, то это расценивается как задержка развития этих навыков на 2 эпикризных срока.

Рекомендуем следующие критерии оценки нервно-психического развития (данные критерии используются в областном специализированном Доме ребенка г.Донецка):

- отклонения в нервно-психическом развитии ребенка на 1 эпикризный срок является допустимым – норма;
- отклонение от 1 до 2 эпикризных сроков расценивается как задержка развития;
- отклонение от 2 до 3 эпикризных сроков расценивается как отставание в развитии;
- отклонение более, чем на 3 эпикризных срока расценивается как глубокое отставание в развитии.

При этом возможно отклонение в развитии по отдельным направлениям. Например, возможна задержка предречевого и речевого развития на фоне адекватного (нормального) развития моторных навыков, слухового и зрительного анализаторов. Это отражается в диагнозе.

Например: «задержка предречевого развития на 2 эпикризных срока» или «отставание в речевом и эмоциональном развитии на 3 эпикризных срока».

Если отмечается отклонение в развитии по всем направлениям, используется термин «задержка нервно-психического развития». Если параллельно отмечается задержка и физического развития, возможно использование термина «задержка всех видов развития».

Методика обследования нервной системы

## Исследование безусловных рефлексов.

### Рефлексы черепно-мозговых нервов.

**Зрачковый рефлекс.** Для проверки реакции зрачков на свет больного усаживают так, чтобы его глаза были равномерно освещены рассеянным светом, и предлагают смотреть на корень носа исследователя. Прикрыв своими ладонями глаза ребенка, врач поочередно открывает их, проверяя реакцию зрачков на изменение освещенности.

В норме зрачок расширяется при затемнении и суживается при освещении (прямая реакция зрачка на свет). Изменение освещения одного глаза сопровождается синхронной реакцией зрачка другого глаза, например, при затемнении правого глаза отмечается расширение левого зрачка (содружественная реакция зрачка на свет).

**Корнеальный рефлекс** – если дотронуться ваткой или кончиком мягкой бумажки до роговой оболочки, то происходит быстрое смыкание век.

Неравномерность или отсутствие этих рефлексов может быть связано с поражением тройничного или лицевого нерва. Отсутствие корнеального рефлекса может указывать на патологический процесс в области средней и задней черепной ямки.

**Нижнечелюстной (мандибулярный) рефлекс** вызывается нанесением легких ударов по подбородку при полуоткрытой ротовой полости. Ответная реакция - смыкание челюстей (поднятие нижней челюсти) в связи с сокращением жевательной мышцы.

**Глоточный рефлекс** — раздражение слизистой оболочки задней стенки глотки вызывает глотательные, кашлевые или рвотные движения в результате сокращения мышц глотки и гортани.

### Сухожильные и периостальные рефлексы

Эти рефлексы вызываются раздражением проприоцепторов мышц, сухожилий, связок, надкостницы. Для их исследования используют специальный молоточек, у грудных детей их можно вызывать постукиванием согнутым III пальцем руки.

**Карпорадиальный рефлекс (запястно-лучевой)** является периостальным и вызывается ударом молоточком по шиловидному отростку лучевой кости, в результате чего происходит легкая пронация кисти и некоторое сгибание пальцев руки в межфаланговых суставах.

Для вызывания сгибательного локтевого рефлекса (с двуглавой мышцы плеча) врач берет руку ребенка, полусогнутую в локтевом суставе, в свою левую руку, а правой наносит удар молоточком по сухожилию над локтевым сгибом. При этом происходит сгибание предплечья.

Разгибательный локтевой рефлекс (с трехглавой мышцы плеча) – разгибание предплечья – вызывается ударом молоточка по сухожилию трехглавой мышцы над локтем. Положение руки такое же, как при вызывании сгибательного локтевого рефлекса.

Коленный рефлекс у маленького ребенка лучше вызывать в положении лежа. Левую руку врач подводит под колено, слегка поднимая его, а правой наносит отрывистый удар по сухожилию надколенника. У детей старшего возраста его можно проверять в сидячем положении. Чтобы избежать активного мышечного напряжения, ребенка следует отвлечь разговором или попросить его считать. Рефлекс проявляется в разгибании голени.

Ахиллов рефлекс вызывается ударом молоточка по пяточному сухожилию (ахиллову сухожилию). В результате наступает подошвенное сгибание стопы. Рефлекс исследуют в положении ребенка лежа на спине, при этом голень сгибается, несколько разгибается стопа (левой рукой исследователя). Ребенка старшего возраста ставят на колени на кушетке (или стуле) таким образом, чтобы его стопы свешивались.

Понижение сухожильных и надкостничных рефлексов (гипорефлексия) может быть связано с поражением периферических нервов, передних и задних корешков, серого вещества спинного мозга, мышечной системы, повышением внутричерепного давления.

Повышение рефлексов (гиперрефлексия) наблюдается при поражении пирамидных путей, гипертензионном синдроме у гипервозбудимых детей.

#### Поверхностные рефлексы с кожи и слизистых оболочек

Брюшные рефлексы вызываются штриховым раздражением кожи живота параллельно правой и левой реберным дугам (верхний рефлекс), горизонтально с обеих сторон от пупка (средний рефлекс) и параллельно паховым складкам (нижний рефлекс). В ответ на раздражение сокращаются соответствующие брюшные мышцы.

Кремастерный рефлекс. В ответ на штриховое раздражение кожи внутренней поверхности бедра в его верхней части происходит сокращение мышцы, приподнимающей яичко.

Ягодичный рефлекс заключается в сокращении ягодичных мышц при штриховом раздражении кожи на ягодицах.

Подошвенный рефлекс вызывается нанесением тупым предметом штрихового раздражения по наружному краю подошвы, в результате чего происходит подошвенное сгибание пальцев стопы. Подошвенный рефлекс лучше вызывается, когда исследуемый лежит на спине и его ноги находятся в несколько согнутом положении.

Анальный рефлекс – сокращение наружного жома прямой кишки в ответ на укол вблизи заднего прохода.

Исчезновение кожных рефлексов является постоянным симптомом поражения пирамидных путей или периферических нервов, составляющих эти рефлекторные дуги. Асимметрия брюшных рефлексов возможна и при острых заболеваниях органов брюшной полости (остром аппендиците, прободной язве), обуславливающих напряжение передней брюшной стенки живота.

Симптомы раздражения мозговых оболочек.

При проверке данных симптомов пациент лежит на спине.

Ригидность затылочных мышц – невозможность полного сгибания головы вперед по направлению к груди. При попытке привести голову к груди ощущается сопротивление – ригидность мышц затылка.

Симптом Кернига – невозможность полностью разогнуть ногу в коленном суставе, если она согнута под прямым углом в тазобедренном суставе.

Врач сгибает ногу пациента под прямым углом в тазобедренном и коленном суставах – это исходное положение. При этом одна рука врача находится на колене пациента, другая – снизу поддерживает голень в области ахиллова сухожилия. Затем проводится разгибание ноги в коленном суставе. В норме голень разгибается до одной линии с бедром – симптом отрицательный. Если этого не происходит – симптом положительный.

При проверке симптомов Брудзинского следует оценить наличие или отсутствие сгибания ног – приведение их к туловищу.

Симптом Брудзинского верхний – при сгибании головы ребенка к груди наступает рефлекторное сгибание нижних конечностей в тазобедренных и коленных суставах.

Симптом Брудзинского средний – лобковый – при надавливании в области лобка рефлекторно сгибаются ноги в коленных и тазобедренных суставах.

Симптом Брудзинского нижний – при пассивном сгибании одной ноги в тазобедренном и коленном суставах наступает сгибание другой ноги. Врач сгибает одну ногу пациента в коленном и тазобедренном суставах – приводит ее к туловищу и оценивает наличие сгибания другой ноги.

В норме при проверке всех симптомов Брудзинского сгибания ног не происходит – симптомы отрицательные. Если же ноги пациента рефлекторно сгибаются – симптом положительный.

Симптом "подвешивания": грудного ребенка берут за подмышечные впадины обеими руками, придерживая указательными пальцами голову со стороны спины, и приподнимают. Это ведет к произвольному подтягиванию

ножек к животу за счет сгибания их в тазобедренных и коленных суставах и длительной их фиксации в таком согнутом положении. У здорового ребенка при пробе Лесажа ножки свободно двигаются (сгибаются и разгибаются).

Дополнительные лабораторные и инструментальные  
методы исследования центральной нервной системы

Рентгенологические методы исследования

Обзорная краниография производится обычно в прямой и боковой проекциях. На снимках черепа можно выявить врожденные или приобретенные деформации его, обызвествления, признаки повышения внутричерепного давления, гидроцефалию. О наличии патологического процесса в мозге могут свидетельствовать обызвествления, повышение внутричерепного давления, ведущее к усилению пальцевых вдавлений или их сглаженности, расширению сосудистых бороздок, расхождению швов, истончению костей, расширению входа в турецкое седло, углублению его дна.

Компьютерная томография головного мозга (КТ). Принцип исследования состоит в том, что рентгеновский луч, пройдя различные среды поглощения в полости черепа, ослабляется тканями, встречающимися на его пути, и затем попадает на детекторы, преобразующие энергию рентгеновского луча в электрические сигналы. Далее они поступают на ЭВМ, где происходит математическая обработка показателей поглощения с последующей реконструкцией «срезов» головы на многоклеточной матрице. Прибор в состоянии отразить тканевые плотности, отличающиеся друг от друга на 0,2–0,5%. Высокая разрешающая способность компьютерной томографии позволяет различать в головном мозге серое и белое вещество, ткани опухолей, «видеть» желудочки и подбололочные пространства мозга.

Метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР) позволяет получить изображение живых тканей организма, количественно изучать биохимические реакции в динамике.

При компьютерной реконструкции изображения регистрируется распределение плотности и энергетический уровень ядер ряда химических элементов – водорода, фосфора, углерода, калия, натрия, хлора, кислорода и др. Представляется возможным дифференцировать белое и серое вещество головного мозга, а также произвести изучение некоторых фосфорсодержащих метаболитов.

С помощью метода ЯМР возможно изучение метаболизма при развитии ишемии мозга, а также лекарственных и гормональных воздействий. Положительные результаты получены при выявлении злокачественных опухолей, в том числе их специфической гистологической структуры. Показана

возможность диагностики демиелинизирующих заболеваний и, в частности, рассеянного склероза, лейкоэнцефалитов.

#### Электрофизиологические методы исследования

Электроэнцефалография – регистрация биоэлектрической активности головного мозга, осуществляемая при снятии электрических потенциалов с кожи головы. Эти потенциалы очень малы, почти в 1000 раз меньше, чем биотоки сердца, снимаемые при электрокардиографии, и поэтому требуются очень чувствительные усилители биотоков. Выходы усилителей подают соответствующие колебания на пишущие приборы.

Реоэнцефалография (РЭГ) – метод исследования церебральной гемодинамики. Основан на графической регистрации изменений величины переменного электрического сопротивления (импеданса) тканей головы, обусловленных пульсовыми колебаниями их кровенаполнения. Измерение сопротивления ведется с помощью прибора «Реограф» электрическим током высокой частоты, но очень маленькой силы. Ток высокой частоты в неоднородных проводниках, к которым относится и живая ткань, проникает в глубину, равномерно распределяясь в участке, ограниченном парой электродов. В результате такого распределения тока регистрируется кровенаполнение исследуемой области.

Метод позволяет судить о состоянии тонуса и эластичности сосудов мозга, величине их кровенаполнения, состоянии сосудистой стенки, позволяет определить преходящие и органические нарушения церебральной гемодинамики, наличие внутричерепной гипертензии.

Диафаноскопия – метод просвечивания (трансиллюминации) головы грудного ребенка пучком света. Диафаноскопия производится в темном помещении. Эластическое кольцо тубуса диафаноскопа прикладывают поочередно к различным областям головы и определяют размер и форму ореола свечения головы вокруг кольца.

Метод позволяет диагностировать избыточное скопление спинномозговой жидкости (гидроцефалию) и деструктивные процессы мозга. Повторные исследования позволяют следить за динамикой имеющихся изменений.

#### Ультразвуковые методы исследования

Эхоэнцефалография основана на принципе ультразвуковой локации. Направленные в мозг короткие ультразвуковые импульсы отражаются от его внутренних структур и регистрируются с помощью электронно-акустической аппаратуры.

Эхоэнцефалограмму (эхоЭГ) получают с помощью эхоэнцефалографа, снабженного специальным пьезоэлектрическим датчиком, работающим в



двойном режиме – излучателя и приемника ультразвуковых импульсов, регистрируемых после возвращения на экране осциллографа.

ЭхоЭГ является ценным методом для диагностики объемных процессов головного мозга, атрофических процессов, гидроцефалии.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов головы и шеи — метод исследования линейной скорости кровотока (ЛСК), основанный на эффекте Допплера (анализе изменений частот возвращающихся ультразвуковых сигналов в сравнении с первоначально посылаемыми, что зависит от скорости сканируемого сосудистого потока и величины угла между ним и ультразвуковым лучом).

Другими факторами, влияющими на линейную скорость кровотока (ЛСК), являются показатели гематокрита, содержания фибриногена и иных показателей, определяющих вязкость крови. Метод позволяет оценивать линейную скорость кровотока (ЛСК) в см/сек в сонных и позвоночных артериях.

Дуплексное сканирование сосудов (УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование).

На экране виден сосуд – можно оценить не только его проходимость, но и причины нарушения проходимости: извитости хода, утолщение стенок (стеноз), наличие тромбов, бляшек, аномалий развития, послеоперационные стыки сосудов, установленные стенты (стент – по имени английского стоматолога Ч. Стента — это специальная, изготовленная в форме цилиндрического каркаса упругая металлическая или пластиковая конструкция, которая помещается в просвет полых органов и обеспечивает расширение участка, суженого патологическим процессом.) Также при УЗДС можно оценить скорость и направление кровотока (как УЗДГ), т.е. одновременно выполнить две функции (дуплекс):

- исследование анатомии сосудов;
- оценка кровотока (скорость).

Триплексное сканирование.

Это – то же, что и дуплексное сканирование, но к нему добавляется цветное изображение – выполняется более точная диагностика проходимости сосудов, степени стеноза. Одновременно выполняются три функции (триплекс):

- исследование анатомии сосудов;
- оценка кровотока;
- точная оценка проходимости сосудов в цветовом режиме.

Исследование цереброспинальной жидкости.

Спинномозговую пункцию применяют с диагностической и лечебной целью. Жидкость для исследования получают при помощи поясничной (люмбальной), субокципитальной или вентрикулярной пункции.

Люмбальная пункция детям проводится в положении лежа, так как необходима фиксация ребенка, взрослым можно в положении лежа и сидя. Больного укладывают на бок, ноги сгибают в суставах, бедра максимально приводят к животу, голову сгибают кпереди.

Иглу вводят в промежутки между остистыми отростками позвонков. У детей раннего возраста – между 3 – 4 поясничными позвонками, так как у них спинной мозг оканчивается на уровне 3 поясничного позвонка, у старших детей – между 2 и 3 поясничными позвонками. Введение иглы проводят нерезко, медленно. При медленном введении корешки спинномозговых нервов, которые плавают в конечной цистерне («конский хвост»), отодвигаются. При быстром введении может наступить ущемление корешков и больной жалуется на боль в ногах.

Субокципитальную пункцию проводят между 1 и 2 шейным позвонком.

Вентрикулярная пункция проводится через большой родничок у детей до 1 года при различных заболеваниях нервной системы.

Исследование цереброспинальной жидкости включает определение ее давления, состава (клеточные элементы, содержание белка, сахара, хлоридов), проведение специальных проб и реакций.

Нормальные показатели ликвора.

1. Давление определяется с помощью специальной градуированной стеклянной трубочки. При положении сидя – 150-250 мм водного столба, в положении лежа – 100-150. Повышение внутричерепного давления наблюдается при избыточной продукции ликвора, нарушении его оттока, воспалительных внутричерепных процессах, чрезмерной продукции жидкости, повышении проницаемости стенок сосудов, при опухолях, абсцессах, паразитарных цистах.

2. Клеточные элементы:

- у новорожденных 20-25 лимфоцитов в 1 мкл;
- от 3 месяцев до 1 года – 12-15 лимфоцитов в 1 мкл;
- старше 1 года – 1-5 лимфоцитов в 1 мкл.

Подсчет клеточных элементов осуществляется в камере Фукса-Розенталя, объем которой 3 мкл, поэтому иногда в лабораторных анализах количество клеточных элементов указывается в 3 мкл – 15/3.

В норме ликвор не содержит эритроцитов и нейтрофилов. При попадании в ликвор эритроциты постепенно теряют пигмент, ликвор приобретает вместо красноватого или розового цвета желтоватый цвет (ксантохромия).

Повышение в ликворе клеточных элементов называется плеоцитозом.

При гнойных менингитах наблюдается нейтрофильный плеоцитоз, при серозных – лимфоцитарный, при эхинококкозе мозга – эозинофильный.

3. Содержание белка. В норме составляет 0,1 – 0,3 г/л.

Увеличение количества белка возникает при острых энцефалитах, опухолях мозга.

В клинике встречается одновременное повышение клеточных элементов и белка, а также может быть белково-клеточная диссоциация – когда количество белка повышается, а количество клеточных элементов остается нормальным – при арахноидите, опухолях спинного мозга, оболочек. Клеточно-белковая диссоциация – когда количество клеточных элементов высокое, а количество белка нормальное или несколько повышено – при менингитах.

Качественная реакции на белок – Панди (2-3 капли ликвора в насыщенном растворе карболовой кислоты дают помутнение). Степень реакции оценивают по четырехбальной системе плюсами (++++).

4. Содержание сахара – 0,45-0,65 г/л, у детей раннего возраста – 0,5-0,75 г/л. При бактериальных менингитах (гнойных, туберкулезных) количество сахара уменьшается до 0,1-0,2 г/л. При энцефалитах – повышается до 0,8-1 г/л.

5. Содержание хлоридов – 7-7,5 г/л. При менингитах количество хлоридов уменьшается. При заболеваниях почек, особенно уремии – повышается.

Также в лабораторных условиях проводят развернутое биохимическое, бактериологическое, вирусологическое и иммунологическое исследование ликвора.

#### Возрастные особенности состава cerebrospinalной жидкости

Показатели	Возраст детей			
	до 14-го дня	с 14-го дня до 3 мес.	4–6 мес	старше 6 мес
Цвет и прозрачность	Часто ксанто-хромная, кровянистая, прозрачная	Бесцветная, прозрачная	Бесцветная, прозрачная	Бесцветная, прозрачная
Белок, г/л	0,4–0,8	0,2–0,5	0,18–0,36	0,16–0,24
Цитоз в 1 мкл	3/3–30/3	3/3–25/3	3/3–20/3	3/3–10/3
Вид клеток	Преимущественно лимфоциты, единичные нейтрофилы	Преимущественно лимфоциты	Лимфоциты	Лимфоциты
Проба Панди	От + до ++	До +	Редко +	–
Сахар, ммоль/л	1,7–3,9	2,2–3,9	2,2–4,4	2,2–4,4

### Симптомы поражения нервной системы у детей.

Головная боль – наиболее частая жалоба детей, страдающих заболеваниями нервной системы. При этом необходимо установить причину головных болей, которые могут быть:

- 1) циркуляционные – при расстройстве крово- и ликворообращения;
- 2) механические – при объемных внутричерепных процессах;
- 3) токсические – при общих инфекциях;
- 4) рефлекторные – при заболеваниях глаз, ушей и других органов;
- 5) психогенные – при неврозах.

Судороги – непроизвольные сокращения скелетных мышц.

По характеру различают судороги тонические и клонические.

Тонические судороги – мышцы сокращаются на определенное время без фазы расслабления. Ребенок (или части тела) как бы «застывает» в определенной позе.

Клонические судороги – фаза сокращения сменяется фазой расслабления многократно. При этом ребенок или части тела как бы «дергаются».

Существует точка зрения, что тонические судороги могут возникать при наличии застойного очага возбуждения в подкорковых структурах, клонические – при наличии застойного очага возбуждения в структурах коры головного мозга.

По локализации судороги могут быть локальные (местные) и общие (генерализованные).

Основные причины судорог у детей:

- 1) наличие застойного очага возбуждения (при эпилепсии, эпилептиформные судороги);
- 2) гипокальциемия (при спазмофилии);
- 3) гипогликемия (при передозировке инсулина на фоне сахарного диабета);
- 4) фебрильные судороги (на фоне высокой температуры тела);
- 5) аффективно-респираторные пароксизмы – задержка дыхания на вдохе, цианоз и судороги на фоне эмоциональной лабильности со склонностью к демонстративности.

К синдрому нарушения сознания относятся сомнолентность, ступор, сопор, кома.

Сомнолентность – постоянная слабость, сонливость, но сон наступает на короткие периоды, поверхностный. Вместо плача и крика – тихий стон, реакция на осмотр, пеленание слабая. Кожная чувствительность и сухожильные рефлексы снижены.

Ступор – состояние оцепенения, из которого больной выходит тяжело, после энергичного беспокойства. Рефлексы снижены.

Сопор – глубокий сон, ребенка невозможно разбудить. Кожная чувствительность не определяется, сухожильные рефлексы вызываются трудно и непостоянно. Реакция на боль незначительная. Сохранены роговичный, зрачковый рефлексы, глотание.

Кома – отсутствие сознания с полной утратой восприятия окружающей действительности и самого себя.

Выделяют стадийность или степени выраженности комы.

Кома–I. Неоткрывание глаз. Некоординированные защитные движения. Сохранность зрачковых рефлексов.

Кома–II. Отсутствие защитных движений на боль, отсутствие зрачковых рефлексов. Сохранность спонтанного дыхания и сердечной деятельности.

Кома–III. Грубые расстройства дыхания, артериальная систолическая гипотензия ниже 60 мм рт. ст., фиксированный мидриаз и неподвижность глазных яблок.

Олигофрения – это задержка психомоторного развития, обусловленная внутриутробным поражением плода или возникающая в первые три года жизни. Если задержка психического развития носит приобретенный характер и возникла после 3 лет жизни - деменция.

Различают 3 степени олигофрении.

Дебильность характеризуется запаздывающим развитием речи, недостаточной аналитической способности, нарушением абстрактного и логического мышления, неспособностью выражать свои мысли из-за плохой артикуляции и бедного словарного запаса, ограниченной возможностью адаптации в новой обстановке. Дети не успевают в обычной школе, однако такой ребенок может быть старательным, ориентироваться в жизненных ситуациях. Усиленные занятия в специальных школах и хорошо поставленное профессиональное обучение могут помочь таким детям овладеть каким-нибудь несложным делом, и таким образом, подготовить к самостоятельной жизни.

Имбецильность – крайне ограниченная способность к обучению, недостаточная для самостоятельной жизни в будущем. Однако при адекватном уходе и постоянной опеке, при посещении специальных школ дети могут выполнять простейшие работы. Умственное развитие незначительное, способность выражать свои мысли ограничена.

Идиотия – крайняя степень задержки психического развития. Эти дети могут научиться говорить лишь обрывки слов, достаточными для понимания близкими людьми. Они абсолютно не способны к обучению. Многие из них не могут самостоятельно есть и не владеют простейшими навыками опрятности. Поэтому таким детям нужен постоянный уход.

**ВИЗНАЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЧНОГО СПЕКТРУ АЛЕРГІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ  
НОМОГРАФІЧНИМИ МЕТОДОМ**

**Шмуліч В.К., М'ясоєдов В.В., Адарюкова Л.М.,  
Шмуліч О.В., Старусева В.В.**

***Харківський національний медичний університет  
Обласна дитяча клінічна лікарня №1***

Широке розповсюдження та неухильне зростання алергічних захворювань, які посідають перше місце серед всіх неінфекційних захворювань дитячого віку, потребують пильної уваги лікарів-педіатрів. Важливість проблеми алергічних захворювань обумовлена не тільки їх значним розповсюдженням, але й раннім дебютом, тяжким рецидивуючим перебігом, хронізацією процесу, що приводить до зниження соціальної адаптації та ранньої інвалідизації дітей. Проте офіційна статистика, що базується на показниках звернень за медичною допомогою, як правило, не дає правдиве уявлення про розповсюдженість алергічних захворювань.

У зв'язку з цим використання доступних високочутливих специфічних методів виявлення алергопатології, скорочення інвазивних методів дослідження у дітей, водночас пошуки пріоритетних в соціально-економічному аспекті методик з метою своєчасної корекції та профілактики даних станів є перспективними.

Нами запропоновано неінвазивний, високоекономічний номографічний метод етіологічної розшифровки алергічних захворювань у дітей, параметрами якого є нозологічна форма хвороби, вік та стать дитини, який дозволяє на основі вивчення чутливості шкіри до різних алергенів методом скарифікації в численній віковій популяції визначити найбільш вірогідний причинно-значущий алерген або групу алергенів для даної дитини.

Методичні рекомендації призначені для педіатрів, лікарів сімейної медицини, алергологів, дерматологів, лікарів-інтернів, студентів вищих учбових медичних закладів.

Одним з методів встановлення причинно-значущих алергенів є проведення шкірних тестів методом скарифікації. Постанова шкірних тестів – це високочутливий метод визначення специфічної сенсibiliзації організму шляхом введення через шкіру алергену та оцінки величини і характеру набряку чи запальної реакції.

Техніка постановки шкірних тестів, показання та протипоказання до їх використання, а також оцінка результатів шкірного тестування проводились відповідно загальноприйнятій методиці, яка була запропонована А.Д.Адо. Шкала оцінки шкірного тестування представлена в таблиці 1.

## ОЦІНКА СКАРИФІКАЦІЙНИХ ШКІРНИХ ПРОБ

Таблица 1

Результат реакції	Умовні позначки	Опис реакції
Негативний	-	Розміри, як у контролі з рідиною, якою розводять
Слабо позитивний	+	Пухир діаметром 2–3 мм, з гіперемією, помітний тільки при натягуванні шкіри
Позитивний	++	Пухир діаметром не більше 5 мм, оточений гіперемією, помітний без натягування шкіри
Різко позитивний	+++	Пухир діаметром не більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями
Дуже різко позитивний	++++	Пухир діаметром більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями
Сумнівний	+-	У місці скарифікації гіперемія без пухиря

З метою уточнення причинно-значущого алергену чи групи алергенів для загострення бронхіальної астми (БА), атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР), гострого алергозу, кропив'янки (ГАК) ми використовували метод скарифікаційних шкірних проб із стандартними алергенами (харчовими, побутовими, епідермальними, пилковими) у 1214 дітей в періоді стійкої ремісії залежно від нозологічної форми захворювання, статі та віку. Розподіл хворих за нозологічними формами, статтю і віком представлено в таблиці 2.

### РОЗПОДІЛ ХВОРИХ ЗА НОЗОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ, СТАТТЮ ТА ВІКОМ

Таблица 2

Нозологічна форма	Вік (роки)						Кількість хворих
	4–8		9–12		13–18		
	х	д	х	д	х	д	
БА	146	68	150	33	228	70	695
АД	50	64	19	15	31	7	186
АР	15	9	10	21	41	56	152
ГАК	21	21	28	34	35	42	181
Всього							1214

Як виявляється з таблиці, закономірно переважають хлопчики, хворі на БА, у всіх вікових групах. Серед хворих на АД хлопчики більше реєструються в групі пубертатного віку, в дошкільному віці переважають дівчатка. На АР частіше хворіють дівчатка у віці 9–12 і 13–18 років. Серед хворих на ГАК вікових особливостей ми не виявили.

Встановлюючи причинно-значущу групу алергенів для певної нозологічної форми хвороби, статі та віку ми орієнтувалися на значення конкретного алергену у виникненні чи загостренні захворювання.

Спосіб визначення причинно-значущого алергену, який включає шкірне тестування методом скарифікації згідно з корисною моделлю: попередньо причинно-значущий алерген прогнозують враховуючи діагноз захворювання на момент звернення, стать та вік дитини наступним чином: якщо це хлопчик, хворий на бронхіальну астму (БА), 4-8 років, то значимими алергенами для нього є харчові та пилкові, серед харчових гіперергічні реакції викликали шоколад, апельсин, лимон, вишня, молоко, курки, яйця, риба, серед пилкових - амброзія, акація, липа та інші; у віці 9-12 років значимими є побутові (домашній пил) та епідермальні алергени (шерсть собаки, кішки, вівці, кролика), а у віці 13-18 років всі види алергенів (номограма 1, таб.3).



Якщо це дівчинка, хвора на бронхіальну астму (БА) 4-8 років, то для неї також значимі харчові та пилкові алергени, серед харчових реєструються шоколад, малина, полуниця, персик, вишня, риба, яйця курки та інші, а серед пилкових - тополя, ліщина, кульбаба, липа, та інші; у дівчаток 9-12 та 13-18 років також превалюють харчові та пилкові алергени, але їх значення у загостренні хвороби помітно зменшується, зберігається гіперергічна реакція на побутові та епідермальні алергени (номограма 2, таб.3).



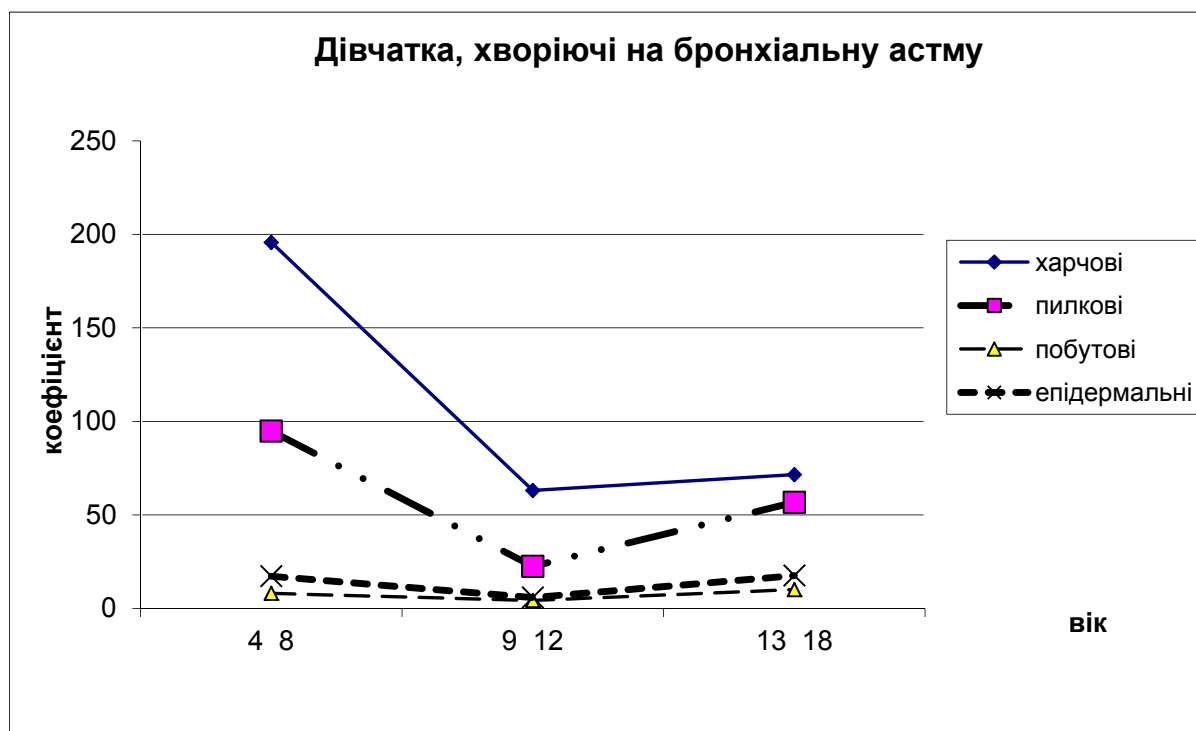


Таблица 3

Бронхіальна астма						
Алергени	Вік (роки)					
	4-8 років		9-12 років		13-18 років	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
	n-308	n-152	n-316	n-82	n-472	n-157
	1	2	3	4	5	6
Харчові						
Яблуко	++	++	++	+	++	++
Груша	+(++)	+(++)	+(++)	+	+(++)	+(++)
Банан	++	+	++	+	++	++
Лимон	+++	++	+++	++	+++	+++
Апельсин	+++(+++)	++	+++(+++)	++	+++(+++)	+++(+++)
Кавун	++	++	++	+	++	++
Диня	++	+	++	+	++	++
Гарбуз	++	+	++	+	++	+++
Абрикос	++	+(++)	++	+(++)	++	++
Персик	++	++(++++)	++(++++)	+(++)	++(++++)	+++(+++)
Черешня	++	+(++)	++	+(++)	++	++
Вишня	++(++++)	++(++++)	++(++++)	++	++	++(++++)
Малина	++	++(++++)	++(++++)	+	++(++++)	++(++++)
Смородина	++	++	++	++	++	++
Полуниця	++	++(++++)	++(++++)	++	++(++++)	++(++++)
Виноград	++	++	++(++++)	+(++)	++(++++)	++
Слива	++	+(++)	++(++++)	+(++)	++(++++)	++

<b>Шоколад</b>	++++	+++	++	+++	+++	+++
<b>М'ясо(яловичина)</b>	++	+(++)	++	+	++	++
<b>М'ясо(свинина)</b>	+(++)	+(++)	++	+	++	++
<b>М'ясо курки</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+	+(++)	+(++)
<b>Молоко</b>	++(+++)	++(+++)	+++	+	++(+++)	++(+++)
<b>Яйце (білок)</b>	++(+++)	++(+++)	+++	+(++)	+++	++(+++)
<b>Яйце (жовток)</b>	++(+++)	++	+++((++))	+	++(+++)	++
<b>Риба</b>	++	++	++(+++)	+(++)	++(+++)	++
<b>Риба хек</b>	++	+++	++	+(++)	++(+++)	++(+++)
<b>Рибаментай</b>	++(+++)	++	++(+++)	+	++(+++)	++
<b>Картопля</b>	++(+++)	++	+++	+	++	+++
<b>Капуста</b>	+(++)	+(++)	++	+	+++	+++
<b>Морква</b>	+(++)	+(++)	+++	+	+++	+(++)
<b>Цибуля</b>	+(++)	+(++)	++	+(++)	+++	++
<b>Бурак</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	++	+++
<b>Томат</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+	++	((++))
<b>Огірок</b>	++	++	++	+	++	+(++)
<b>Крупи:</b>						
<b>Рисова</b>	++	+(++)	++	+	++	+(++)
<b>Гречана</b>	+(++)	+	++	+(++)	++	+(++)
<b>Житня</b>	++	++	++	+	++	+(++)
<b>Пшенична</b>	+(++)	++	++	+(++)	++	+(++)
<b>Вівсяна</b>	++	+(++)	++	+	++	+(++)
<b>Пшона</b>	++	+(++)	++	+	++	+(++)
<b>Кукурудзяна</b>	++	+(++)	+(++)			

Пилкові						
<b>Костер</b>	+++	+(++)	+(++)	+(++)	++(+++)	+(++)
Лобода	+(++)	+(++)	+(++)	+	+++	+(++)
Береза	++	++	+(++)	++	+++(++)	+(++)
<b>Полин</b>	+++	+(++)	++(+)	++(+++)	+++	+(++)
<b>Соняшник</b>	+(++)	++	+++	+	+(++)	+++
Жито	+(++)	++	+(++)	+	+(++)	++
Пирій	++	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	++(+++)
Райграс	+(++)	++	+(++)	+	+(++)	++(+++)
<b>Вільха</b>	++	+(++)	++	+++	+++	+++
Кукурудза	++	+(++)	+(++)	++	+(++)	+(++)
Вівсяниця	++	+(++)	++(+)	+(++)	++	++(+)
Кульбаба	++	+++(++)	++	++	++	++
<b>Ліщина</b>	++(+)	+++	++	+(++)	++	++(+++)
<b>Тополя</b>	++	++(+++)	++	+(++)	++(+++)	+(++)
Лісохвіст	++	+(++)	+++	+	+(++)	++
Волоськийгоріх	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	++(+++)	+(++)
<b>Амброзія</b>	++++	++	+++	+++	++	++
Сосна	+(++)	+(++)	++(+)	+	+(++)	+(++)
Кропива	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+++	+(++)
Бузина	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)
Клен	++	+	++	+	+++	++
<b>Дуб</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+	+++	++(+++)
Каштан	+(++)	+(++)	+(++)	+	+(++)	+(++)
Подорожник	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	++(+++)	++
Акація	+++	+(++)	+(++)	+	++	+(++)
<b>Липа</b>	+++	+++	+++	+++	++	++(+++)
Побутові						
<b>Дом.пил</b>	++++	+++(++++)	++++	+++(++++)	++++	++++
Епідермальні						
<b>Шерсть кішки</b>	++++	++++	++++	++(+++)	++++	+++(++++)
<b>Шерсть собаки</b>	++++	+++	+++(++++)	+++	++++	++++
<b>Шерсть вівці</b>	++++	++++	++++	+++	++++	++++
<b>Шерсть кролика</b>	++++	+++	++++	+++	+++	++++

Для хлопчика, хворого на atopічний дерматит(АД) 4-8 років значимі харчові алергени: шоколад, гарбуз, черешня, виноград, томат, риба, та інші, крім того спостерігається тотальна гіперергічна реакція на пилкові алергени, а також на побутові (домашній пил) та епідермальні алергени (шерсть вівці, кішки, кролика). У хлопчиків 9-12 та 13-18 років на харчові алергени також виникають позитивні реакції, а саме на яблуко, грушу, виноград, вишню, черешню, полуницю, лимон, абрикос, сливу, диню, кавун, крім того виникають алергічні реакції на крупи (гречану, пшеничну та вівсяну). У віці 13-18 років зростає етіологічна значимість пилкових алергенів: амброзії, клену, вівсяниці,

пирію, акації, липи, кульбаби, кукурудзи, соняшника, лободи, та інших. (номограма 3, таб.4).



У дівчаток 4-8 років, хворих на АД причинно значущими також являються харчові алергени (груша, кавун, диня, персик, полуниця, слива, морква, молоко, м'ясо-свинина, курки-м'ясо, риба), але до 9-12 та 13-18 років ця чутливість прогресивно зменшується (номограма 4, таб 4).

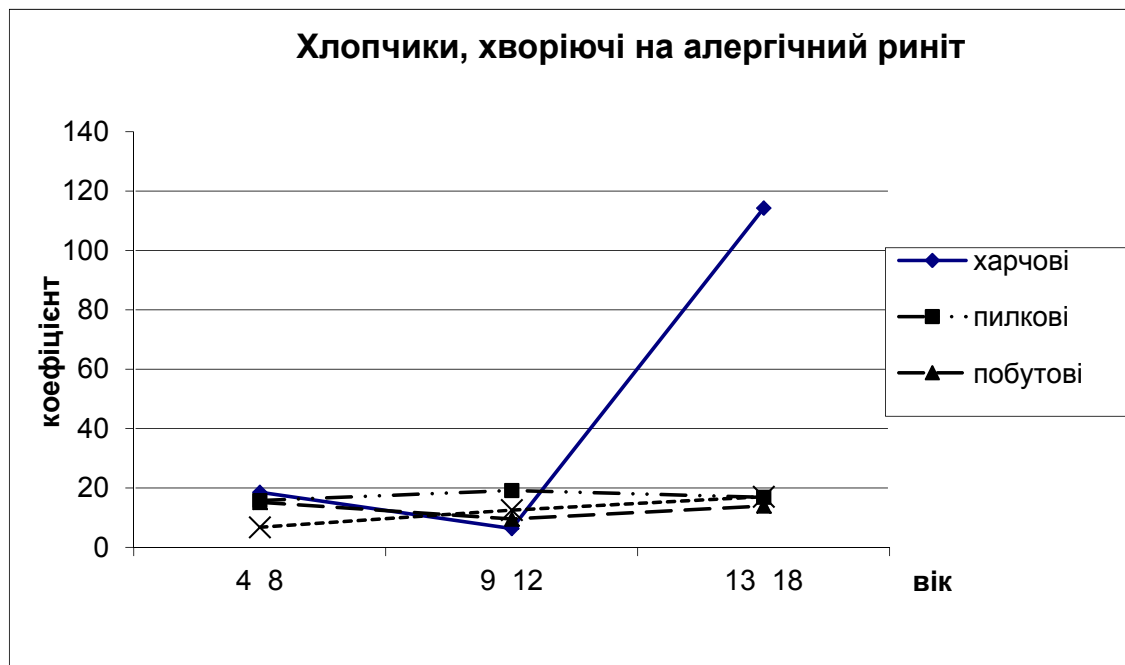


Атопічний дерматит						
Алергени	Вік (роки)					
	4-8 років		9-12 років		13-18 років	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
	n-111	n-139	n-49	n-41	n-73	n-25
	1	2	3	4	5	6
Харчові						
Яблуко	+	++	+++	+	+(++)	+
<b>Груша</b>	++	++(+++)	+++	+	+(++)	+
Банан	+(++)	++	+(++)	+	++(+)	+
Лимон	+(++)	++	+++	+	+(++)	+
Апельсин	++	++	+(++)	+	+(++)	+++
Кавун	++	++(+++)	+++	+	+(++)	+
<b>Диня</b>	+	++(+++)	++(+++)	+	+++	+
Гарбуз	+++	++	+(++)	+	++	+
<b>Абрикос</b>	+(++)	++	+++	+	+++	+
Персик	++	++(+++)	++	+	+(++)	+
<b>Черешня</b>	++(+++)	++	++(+++)	+	+(++)	+
Вишня	+(++)	++	++(+++)	+	+(++)	+
Малина	++	++	++	+	+(++)	+
Смородина	++	++	+(++)	+	+(++)	++
<b>Полуниця</b>	+(++)			++	++	+++
<b>Виноград</b>	+++	+++(++++)	+++(++++)	+	++	+
<b>Слива</b>	++	++	+++	+	+	+
<b>Шоколад</b>	+++	++(+++)	+++	+++	+++(+++)	+++
М'ясо(яловичина)	+(++)	++	++	+	+(++)	+
М'ясо(свинина)	++	++	++	+	++	+
<b>М'ясо курки</b>	+(++)	++(+++)	++	+	+(++)	+
<b>Молоко</b>	+(++)	++(+++)	+++	+	+(++)	+
Яйце (білок)	++	++(+++)	++(+++)	+	+++	+
Яйце(жовток)	+(++)	++	++	+	++	+
<b>Риба</b>	+++	+(++)	+	+	+++	+
Риба хек	++	++(+++)	++(+++)	+	++	+
<b>Риба ментай</b>	+(++)	++	++(+++)	+	+(++)	+
<b>Картопля</b>	+++	++(+++)	++(+++)	+	+(++)	
Капуста	+(++)	++	+++	+	++	+
Морква	+(++)	+(++)	++(+++)	+	+(++)	
Цибуля	++(+++)	++(+++)	+	+	+	+
Буряк	+	++	++	+	+(++)	+
<b>Томат</b>	+++	++	+(++)	+	++	+
<b>Огірок</b>	+(++)	++	++(+++)	+	++	+
		++(+++)	+++			
Крупи:						
Рисова	+(++)	++	+(++)	+	+(++)	+
Гречана	+(++)	+(++)	++(+++)	+	+	+
Житня	+(++)	++(+++)	++	+	+(++)	+

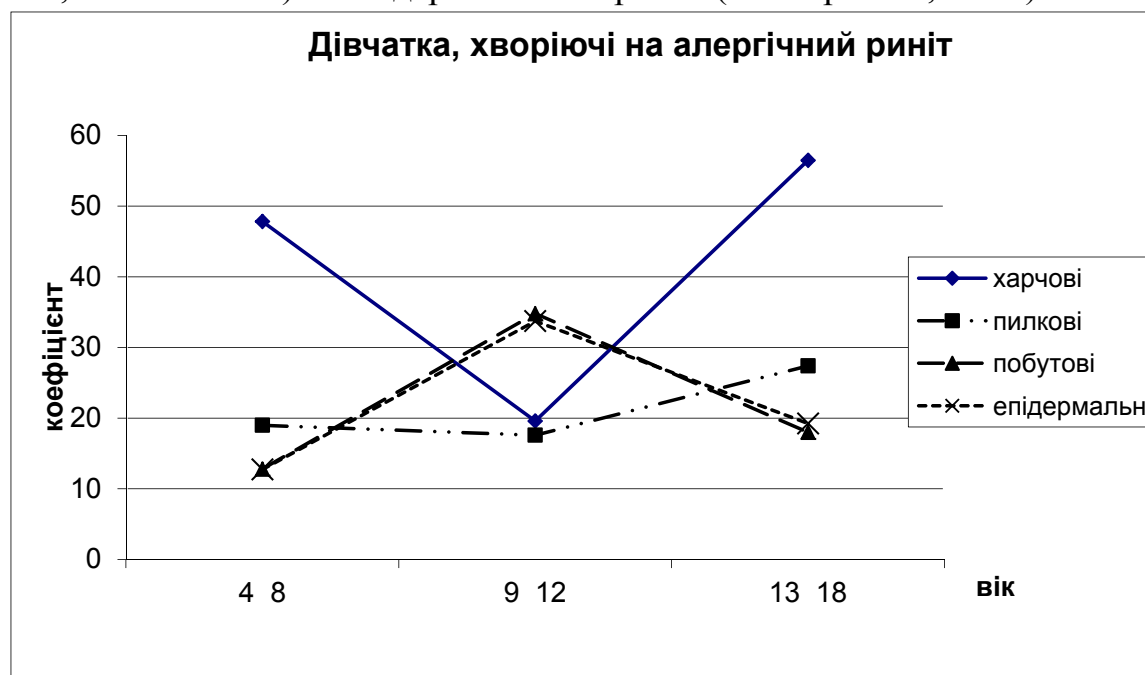
Пшенична	+(++)	++	++(+++)	+	+(++)	+
Вівсяна	+(++)	++	++(+++)	+	+(++)	+
Пшона	+(++)	++	+(++)	+	++	+
Кукурудзяна	+(++)	++(+++)	+(++)	+	+(++)	+
<b>Пилкові</b>						
Костер	+++	+++	+(++)	+(++)	++	+(++)
Лобода	++	+++	+	+	+++	+
Береза	+++	+++	++	+	+(++)	+
Полин	++(+++)	+++	+	+	+(++)	+
Соняшник	++(+++)	++	+	+	+++	+
Жито	++(+++)	++(+++)	+	+	++	+
Пирій	++(+++)	++	+	+(++)	+++	+
Райграс	++(+++)	++	+(++)	+(++)	+++	+
Вільха	++(+++)	++(+++)	+(++)	+++	+(++)	+
Кукурудза	++(+++)	++	+(++)	+(++)	++(+++)	+
Вівсяниця	++(+++)	++(+++)	+(++)	++(+++)	++	+
Кульбаба	+++	++	++	+(++)	++(+++)	+
Ліщина	++(+++)	++(+++)	+	+	++	+
Тополя	++(+++)	++	+	+	++	+
Лісохвіст	++(+++)	++(+++)	+		++(+++)	+
Волоський горіх	++(+++)	++(+++)	+	+	++(+++)	+
Амброзія	++(+++)	++	+	+	++(+++)	+
Сосна	++(+++)	+(++)	+	+(++)	++(+)	+
Кропива	++(+++)	++	+	++(+++)	+(++)	+
Бузина	++(+++)	++	+	+	++	+
Клен	++(+++)	++	++	+	++(+++)	+
Дуб	++(+++)	+++	+	+	++	+
Каштан	++(+++)	++	+	++	++	+
Подорожник	++(+++)	++	+	++	++	+
Акація	++(+++)	++	+	+++	++(+++)	+
Липа	++(+++)	++(+++)	+++	+++	++(+++)	+++
<b>Побутові</b>						
Дом.пил	++++	++	+++	+	++++	+
<b>Епідермальні</b>						
Шерсть кішки	+++	++	++++	+	+++(++++)	+
Шерсть собаки	++	++	++++	+(++)	++	+
Шерсть вівці	++++	++	++	+(++)	++(+++)	+
Шерсть кролика	++(+++)	++	+	+	++	+

Для хлопчиків, хворих на алергічний риніт (АР) 4-8 років значимі пилкові (полін, пирій, кульбаба, лісохвіст, волоський горіх, кропива, амброзія) та епідермальні алергени, їх перевага дещо зменшується у 9-12 років та зростає у 13-18 років. Слід відзначити, що в пубертатному період у хлопчиків, хворих на АР, різко збільшується етіологічна значимість харчових алергенів, при цьому

гіперергічні реакції виникали на шоколад, апельсин, лимон, полуницю, абрикос, малину, слива, томат, огірок, молоко, курки яйця, рибу та інші, також збільшується значимість у цьому віці епідермальних алергенів.(номограма 5, таб. 5).



Для дівчаток 4-8 років, хворих на АР, значимі харчові (яблуко, шоколад, апельсин та інші); пилкові (кропива, вільха, тополя, береза, каштан), та епідермальні алергени. У віці 9-12 років значимі епідермальні (шерсть кішки, собаки, вівці, кролика), побутові алергени (домашній пил), а в 13-18 років знов в етіологічному спектрі превалюють харчові (апельсин, шоколад, лимон, полуниця, виноград, курки яйця, риба), пилкові алергени (амброзія, тополя, кульбаба, клен та інші ) та епідермальні алергени.(номограма 6, таб.5)



Таблиця 5

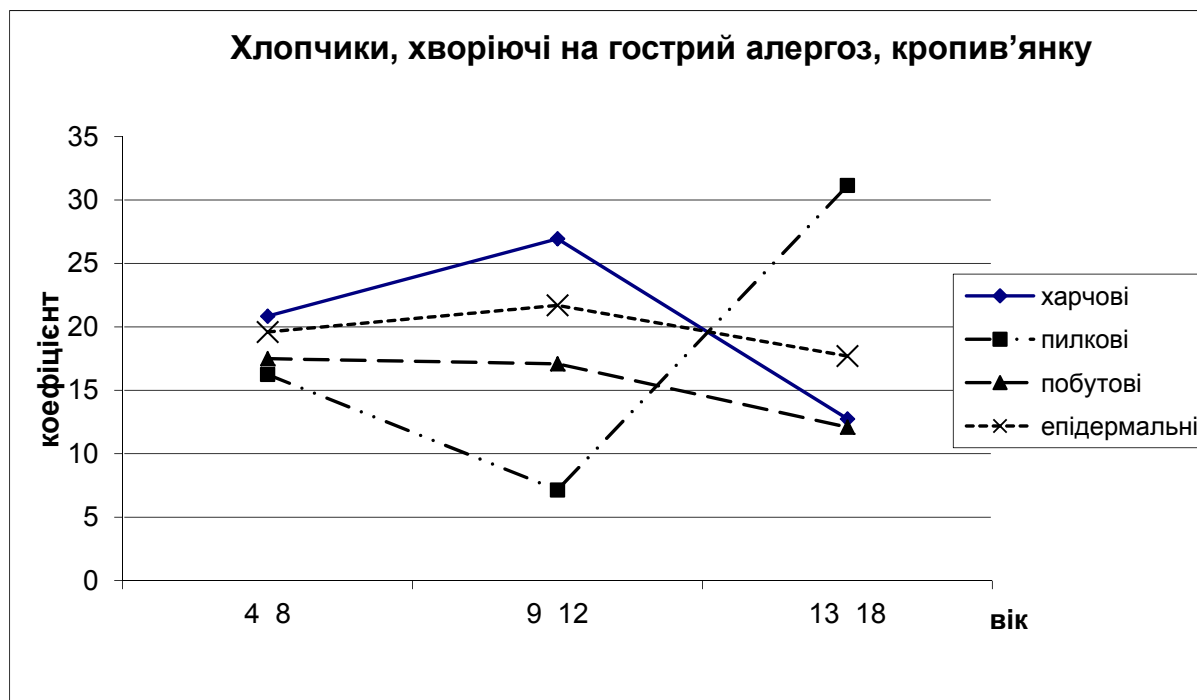
Алергічний риніт						
Алергени	Вік (роки)					
	4-8 років		9-12 років		13-18 років	
	Хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка	хлопчики	Дівчатка
	n-30	n-18	n-20	n-42	n-82	n-112
	1	2	3	4	5	6
Харчові						
Яблуко	++(+)	+++	++(+)	+	+(++)	+(++)
Груша	+	+	+	+(-)	++	++
Банан	-(+)	-(+)	-(+)	+	+(++)	++
<b>Лимон</b>	+	+	+	+	+++	+++
<b>Апельсин</b>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Волоський гор.	+		+	+	++	++
Кавун	+	-(+)	+	+	++	++
Диня	+	+(-)	+	++(+)	+(++)	+(++)
Гарбуз	+	+(-)	+	+	++	++
<b>Риба</b>	+	+(-)	+	+	+++	+++
<b>Абрикос</b>	+	+	+	+	++	++
Персик	+	+(-)	+	+	++	+++
Черешня	+	+(-)	+	+	++	+++
Вишня	+	+	+	+	+++	+++
<b>Малина</b>	++(+)	+	++(+)	+	++	+++
Смородина	+++	++(+)	+++	++++	+++((+))	+++
<b>Полуниця</b>	+	+(-)	+	+	++	+++
Виноград	+	+	+	++(+)	+++	+++
<b>Слива</b>	+	+++	+	+++	+++	+++
<b>Шоколад</b>	+	+(-)	+	+	++	+++
М'ясо(яловичина)	+	+(-)	+	+	++	++
М'ясо(свинина).	+	+	+	+	++	++
М'ясо курки	+	+(-)	+	+	+++	+++
<b>Молоко</b>	+	+(-)	+	+	+++	+++
<b>Яйце(білок)</b>	+	+(-)	+	+	+++	+++
<b>Яйце(жовток)</b>	+	+	+	+++	+++	+++
Риба хек	+	+	+	+++	++	++
Риба ментай	+	+	+	+++	++	++
<b>Картопля</b>	+	+	+	+	+++	+++
Капуста	+	+	+	+	++	++
Морква	+	+	+	+	++	++
Цибуля	+	+(-)	+	++	++	++
Буряк	+	+	+	+	++	++
<b>Томат</b>	+	+	+	++	+++	+++
<b>Огірок</b>	+	+	+	+++	+++	+++
Крупи:						
<b>Рисова</b>	+	+	+	++	+++	+++



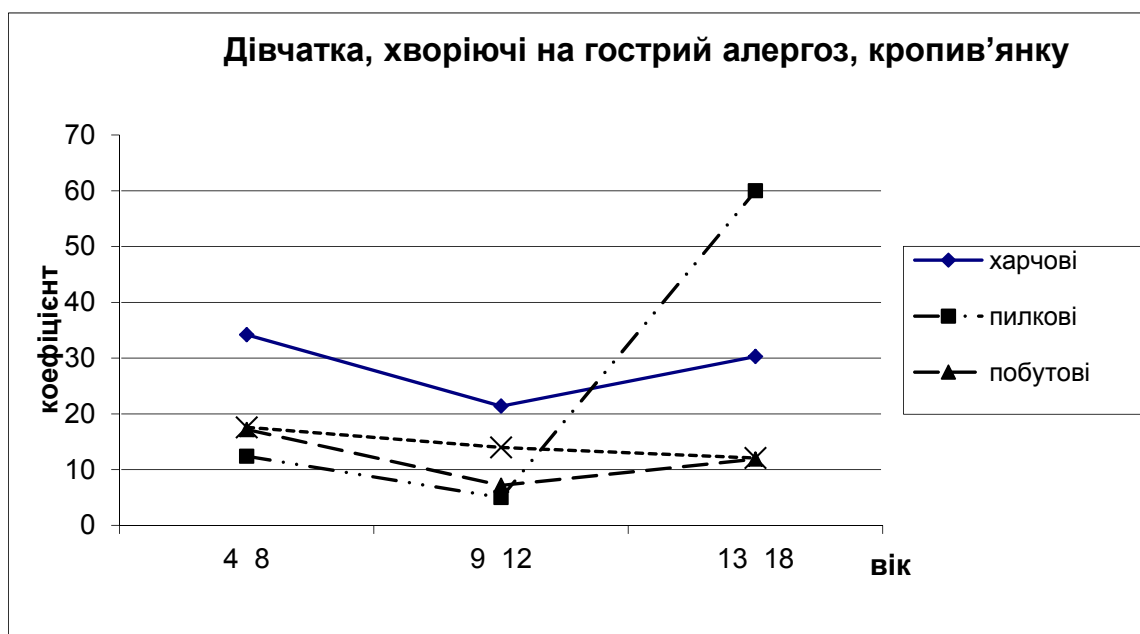
<b>Гречана</b>	+	+(-)	+	++	+++	+++
<b>Житня</b>	+	+	+	+	++	+++
<b>Пшенична</b>	+	+(-)	+	++	+++	+++
<b>Вівсяна</b>	+	+	+	+	++	++
<b>Пшоняна</b>	+	+	+	+	++	++
<b>Кукурудзяна</b>	+	+(-)	+	+	++	++
<b>Пилкові</b>						
<b>Костер</b>	+	+++	++	+(++)	+(++)	+(++)
<b>Лобода</b>	+	++	++	+(++)	+(++)	+(++)
<b>Береза</b>	++	+++	+++	++(++++)	++(++++)	++(++++)
<b>Полин</b>	++(++++)	+(++)	+++	++	++	++(++++)
<b>Соняшник</b>	+(++)	++	+++	++	++(++++)	+++
<b>Жито</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+++	++	+(++)
<b>Пирій</b>	+++	++	++	+(++)	+++	+(++)
<b>Райграс</b>	++	+(++)	++	+(++)	++	+(++)
<b>Вільха</b>	++	+++	++(+)	+(++)	+(++)	+++
<b>Кукурудза</b>	+	++	++	+(++)	+(++)	+(++)
<b>Вівсяниця</b>	+(++)	+	++	+(++)	++	+(++)
<b>Кульбаба</b>	+++	+	++(+)	++	+(++)	++(++++)
<b>Ліщина</b>	++	++	+++	++	+(++)	+(++)
<b>Верба</b>	+(++)	++	++(+)	+(++)	+(++)	+(++)
<b>Тополя</b>	+(++)	+++	+	+(++)	+(++)	++(++++)
<b>Лісохвіст</b>	+++	+(++)	++	++	++(++++)	++
<b>Волоськийгоріх</b>	+++	+	++	++	++(++++)	++(++++)
<b>Амброзія</b>	+++	+(++)	++	++	+++	++(++++)
<b>Сосна</b>	++	++	+++	++	+++	+(++)
<b>Кропива</b>	++(++++)	+++	++	+(++)	++(++++)	+(++)
<b>Бузина</b>	+(++)	+(++)	+	+(++)	++(++++)	++(++++)
<b>Клен</b>	++	++	+(++)	++	+(++)	++(++++)
<b>Дуб</b>	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	++(++++)
<b>Каштан</b>	+(++)	+++	+++	+++	++(++++)	++
<b>Подорожник</b>	++	++	+(++)	+(++)	++	++(++++)
<b>Акація</b>	++	++	++	+(++)	++	+(++)
<b>Липа</b>	+(++)	++	+	++	+(++)	+(++)
<b>Побутові</b>						
<b>Дом.пил</b>	++	++	++(++++)	+++	++(++++)	+++(++++)
<b>Епідермальні</b>						
<b>Шерсть кішки</b>	++(++++)	++(++++)	++	+++	+++	+++(++++)
<b>Шерсть собаки</b>	++	++(++++)	++(++++)	++	+++	++++
<b>Шерсть вівці</b>	++	+++	++	++(++++)	++(++++)	++(++++)
<b>Шерсть кролика</b>	++	+++	++	++(++++)	++(++++)	++(++++)

Для хлопчиків, які перехворіли на гострий алергоз, кропив'янку (ГАК ) 4-8 років значимі харчові (апельсин, полуниця, картопля, огірок, курки яйця), пилкові (клен, липа, каштан, акація, дуб, амброзія, ліщина, жито, соняшник,

полин), побутові (домашній пил) та епідермальні алергени (шерсть кішки, собаки, кролика), у 9-12 років збільшується чутливість до харчових та епідермальних алергенів, дещо зменшується до пилкових та без змін залишається реакція на побутові алергени. У 13-18 років збільшується чутливість до пилкових алергенів (акація, липа, дуб, амброзія, каштан, полин, соняшник, тимофіївка, жито, тополя, волоський горіх та інші) та зменшується до всіх останніх груп алергенів (номограма 7, таб.6).



Для дівчаток 4-8 років, що перенесли ГАК, найбільш значимі харчові алергени (апельсин, полуниця, огірок, курки яйця та інші), у 9-12 років зменшується значимість всіх груп алергенів, а в 13-18 років зростає значимість пилкових (соняшник, полин, жито, пирій, райграс, кукурудза, ліщина, тополя,



волоський горіх, каштан, подорожник, амброзія, клен, акація, липа) та харчових алергенів (шоколад, апельсин, полуниця, абрикос, черешня, виноград, слива, молоко, картопля, огірок, яйця курки, риба, гречана та пшенична крупа) (номограма 8, таб.6).

Таблиця 6

Гострий алергоз. Кропив'янка						
Алергени	Вік (роки)					
	4-8 років		9-12 років		13-18 років	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка	хлопчики	Дівчатка
	n-30	n-18	n-20	n-42	n-82	n-112
	1	2	3	4	5	6
Харчові						
Яблуко	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)
Груша	+	++(+)	++(+)	+(++)	++(+)	++(+)
Банан	+	+	+	+(++)	++(+)	++(+)
Лимон	+	+	+	++	+++	++
<b>Апельсин</b>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Волоський гор.	+	+	+	+	++	++
Кавун	+	+	+	+	+	+
Диня	++(+)	+	+	++	++(+)	+
Гарбуз	+	+	+	+	+	+
Абрикос	+	+	+	++	+	+++
Персик	++	++	++	++	+++	++
Черешня	++	+	++	++	+	+++
Вишня	++	++	++	++	++	++
Малина	++	++	++	++	++(+++)	++
Смородина	++(+)	+	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)
<b>Полуниця</b>	+++	+++	+++(+++)	+++(++++)	+++(+++)	+++
<b>Виноград</b>	+	++	++(+)	+++	++	++(+++)
<b>Слива</b>	+	+	+++	++	++	+++
<b>Шоколад</b>	++	+	+++	+++	+++	+++
М'ясо(яловичина)	+	++	+	++	+	++
М'ясо(свинина).	+	+	++(+)	++	+	+
М'ясо курки	+	+	+	++	+	+
Молоко	++	++	++	++	++	+++
<b>Яйце(білок)</b>	++	+++	+++	++	++	+++
<b>Яйце(жовток)</b>	+++	+++	+++	++	+++	+++
<b>Риба</b>	++	++	+++	+++	+++	+++
Риба хек	++	++	++	++	++	+++
Рибаментай	++	++	++	+	++	+++
<b>Картопля</b>	+++	+	-(+)	+	+(++)	+++
Капуста	+	+	+(++)	+	+	+
Морква	+	-(+)	-(+)	+	+	+

Цибуля	++(+)	++(+)	+	+(++)	++(+)	++(+)
Буряк	+	+	+	+(++)	++(+)	++(+)
Томат	+(++)	+(++)	+++	+(++)	+	+++
Огірок	+++	+++	+++		+++((+))	+++
Крупи:						
Рисова	+(++)	+	+	++	+	++
Гречана	+(++)	+	+++	++	+	+++
Житня	+	+	+	+(++)	++(+)	+
Пшенична	+	+	+	++(+)	+	+++
Вівсяна	+	+(++)	+	+(++)	+	+
Пшоняна	+	+	+	+	+	+
Кукурудзяна	+	+	+	+	+	+
Пилкові						
Костер	++	+(++)	+(++)	+++	+(++)	+(++)
Лобода	+(++)	++	+(++)	+++	++	+(++)
Береза	++	+(++)	+++	++	+(++)	+(++)
Полин	+++	++	++(+++)	++(+++)	+++	++(+++)
Соняшник	+++	++	+++	++	+++	+++
Тимофіївка	++	++	++	+++	+++	++
Жито	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Пирій	++	++	+(++)	++	++	+++
Райграс	++	++	+(++)	++	+(++)	+++
Вільха	++	+(++)	+++	++	++	++
Кукурудза	++	++	+(++)	++	+(++)	++(+++)
Вівсяниця	++	+++	+(++)	++	+(++)	++
Кульбаба	++	+(++)	+++	+(++)	++	++
Ліщина	+++	+++	+++	+(++)	++	++(+++)
Верба	+(++)	++	++(+++)	+(++)	+(++)	++
Тополя	++	+++	++	++(+++)	++(+++)	++(+++)
Лісохвіст	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)
Волоськийгоріх	++	++	++(+++)	+++	+++	+++
Амброзія	+++	++(+++)	++(+++)	++(+++)	++(+++)	++(+++)
Сосна	+(++)	++	+(++)	+(++)	+(++)	+(++)
Кропива	+(++)	++	++(+++)	++	+(++)	+(++)
Бузина	++	+(++)	+(++)	++(+++)	+++	+++
Клен	++(+++)	++	+(++)	+(++)	+(++)	++(+++)
Дуб	+++	+++	+++	++	+++	++
Каштан	+++	++	++(+++)	+(++)	+++	++(+++)
Подорожник	+(++)	++	+++	+(++)	+(++)	+++
Акація	+++	++	++(+++)	++(+++)	++(+++)	++(+++)
Липа	++(+++)	++	++(+++)	++(+++)	++(+++)	++(+++)
Побутові						
Дом.пил	+++	+	++++	++(+++)	++++	++++
Епідермальні						
Шерсть кішки	++++	++	+++	++	+++	+++
Шерсть собаки	++++	++(+++)	++++	+++	+++	++(+++)

Шерсть вівці	++	++	++++	++++	++	++
Шерсть кролика	++(+++)	+	++++	+	+++	++++

Таким чином, проведені дослідження дозволяють встановити значення певних алергенів у загостренні або виникненні алергічних хвороб у дітей. За нашими даними більш часті й більш виражені шкірно-алергічні проби у дітей віком 4-8 і 13-18 років, період з 9 до 12 років, вочевидь, є найбільш індіферентним, коли чутливість до алергенів або стабілізується, або має переконливу тенденцію до зниження. Така закономірність, швидше за все, обумовлена розширенням діапазону сенсibiliзації після 1-2 року життя дитини, а новий сплеск алергії в пубертатному періоді, безсумнівно, є наслідком гормональної перебудови в організмі дитини, можливо, що протікає з дисфункцією утворення кортикостероїдів.

Користуючись приведеними вище результатами досліджень, можна з певною долею вірогідності встановити причинно-значущий алерген для кожного конкретного захворювання. Так найчастіше гіперергічні реакції на шкірі (++++,++++) у дітей викликали побутові (домашній пил) та епідермальні алергени (шерсть кішки, собаки, вівці, кролика).

Особливо агресивними вони були при БА у всіх вікових групах, при АР у хлопчиків та дівчаток старшої вікової групи, при гострому алергозі, кропив'янці у хлопчиків середньої вікової групи. Менш чутливими до даної групи алергенів були дівчатка, хворі на АД, дівчатка молодшої вікової групи при гострому алергозі, кропив'янці. Помірно чутливими виявились хлопчики 4-8 років при АР.

При всій індивідуальності імунопатологічної відповіді обстежених хворих на тестування на основі наших досліджень можна виділити найбільш вірогідні збудники хвороби. Так, серед харчових алергенів, це апельсин, полуниця, малина, шоколад, яйця курки, риба; серед пилоквих: амброзія,акація, липа, волоський горіх, тополя, ліщина, соняшник, полин; серед побутових домашній пил; серед епідермальних:шерсть собаки, кішки.

За нозологічними формами та ступенем етіологічної значущості верифіковані групи алергенів (розташовані в порядку зменшення їх значення).

1.Бронхіальна астма:

-епідермальні;

-побутові;

-харчові;

-пилкові.

2.Атопічний дерматит.

- харчові;
- епідермальні;
- пилкові;
- побутові;

3. Алергічний риніт:

- побутові;
- харчові;
- пилкові;
- епідермальні;

4. Гострий алергоз, кропив'янка:

- пилкові;
- харчові;
- епідермальні;
- подутові.

Керуючись результатами приведених експериментальних досліджень, після попереднього визначення причинно-значимих груп алергенів дитині призначають лікування, яке в подальшому може бути при необхідності скореговане іншими діагностичними методами.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження шкірної чутливості до алергенів в залежності від нозологічної форми захворювання, статі та віку свідчать про те, що діапазон чутливості та ступінь вираженості алергічних реакцій змінюється. У зв'язку з цим запропонований нами номографічний метод визначення причинно-значущого алергену являється принциповим і може бути використаний для конкретного періоду та визначеної популяції дитячого населення.

2. На бронхіальну астму хлопчики хворіють в 3 рази частіше, ніж дівчатка, найбільш помітна ця перевага в пубертатному періоді, що певною мірою пов'язано з більш вираженою полівалентністю алергії та свідчить про участь андрогенів в реалізації хвороби.

3. Вивчаючи особливості шкірної сенсibiliзації при різних алергічних захворюваннях в численній віковій популяції, ми прийшли до висновку, що немає необхідності в широкому застосуванні інвазивних методів дослідження (визначення антитіл в крові, IgE, шкірно-алергічне тестування), а доцільніше попередньо використовувати номографічний метод визначення причинно-значущого алергену або групи алергенів згідно проведених нами досліджень.

4. Запропонована нами методика за умови ретельного вивчення алергологічного анамнезу дозволяє, користуючись номограмою, в 70–80 % випадків встановити причинно-значущий алерген без використання інвазивних

методів дослідження, що стане щадним для більшості дітей в період діагностики алергопатології і може мати значний економічний ефект.

5. Інвазивні методи показано використовувати в сумнівних випадках і за відсутності ефекту від елімінації передбачуваної групи алергенів.

6. Впровадження даного методу в практику охорони здоров'я може бути здійснене шляхом забезпечення алергологічних кабінетів поліклінік, дитячих стаціонарів, а також дільничних лікарів-педіатрів запропонованою нами схемою етіологічної розшифровки алергічних захворювань у дітей.

Таким чином, використовуючи виявлені закономірності, з врахуванням діагнозу, статі, віку дитини з допомогою номограми можна встановити специфічне значення певних алергенів в загостренні захворювання, а отже, забезпечити своєчасну їх елімінацію, що має основоположне значення в профілактиці алергічних захворювань у дітей.

## **АТЕРОСКЛЕРОЗ И ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ.**

### **ИСТОРИЯ ОДНОЙ ГИПОТЕЗЫ...**

**Юлиш Е.И.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

За последнее столетие произошло беспрецедентное перераспределение профиля доминирующих заболеваний, ответственных за большую часть смертельных исходов. Еще до 1900 г. инфекционные болезни были ведущей причиной смертности населения (National Center for Health Statistics, U.S.A., 1999). Благодаря прогрессу здравоохранения они постепенно вытеснились хроническими, главным образом, сердечно-сосудистыми болезнями. Однако, реже вызывая тяжелые острые процессы, инфекции, как оказалось, могут приводить к хроническому субклинически протекающему воспалению, которое в итоге также сокращает продолжительность жизни. Это очень серьезная проблема, которая носит универсальный характер. И не случайно, в данном контексте, последние годы особое внимание уделяется коронарному атеросклерозу, еще недавно причислявшемуся к «величайшей неинфекционной эпидемии века».

Значимость атеросклеротического поражения сосудов в развитии заболеваний сердечно – сосудистой системы человека и смертности связанной с ним не вызывает сомнений. На сегодня атеросклероз и его сосудистые проявления – ведущая патология, определяющая нарушения состояния здоровья человека с возрастом и его преждевременную смерть. По данным ВОЗ, в Украине за 2005 г. сердечно-сосудистые заболевания стали причиной около 60 % всех смертей, что значительно превышает аналогичный показатель в развитых странах Европы — 38%. Поэтому любая новая информация о механизмах развития атеросклероза, а также разработка новых, более эффективных методов его лечения имеют огромное социальное значение.

Данные последних исследований многих лабораторий мира свидетельствуют, что спектр причин развития атеросклеротического процесса в сосудах не ограничивается только нарушениями питания, малоподвижным образом жизни, курением, наследственностью. Несмотря на то, что эти факторы риска развития атеросклероза хорошо известны, даже их совокупность не может объяснить более половины клинических случаев атеросклероза и его осложнений – инсульта и инфаркта. Потому в перечень факторов риска заболевания всё с большей уверенностью вносят и инфекционные болезни. Сегодня, когда атеросклероз связывают с воспалительным процессом, значимая роль в природе его формирования придается инфекциям, особенно,



протекающих хронически с явлениями персистенции. Предположение об инфекционной природе атеросклероза впервые появилось еще в середине XIX в. в работах R. Virchow, а позже, в 1889 г., — у Gilbert и Lion. Ассоциация атеросклероза с вирусной инфекцией была экспериментально обоснована в 70-е годы прошлого века работами С. G. Fabricant и соавт., в которых выявлены атеросклерозоподобные изменения сосудов у цыплят, заражённых вирусом Марека, птичьим вариантом вируса герпеса.

Наиболее убедительные данные исследований об инфекционной предпосылки воспалительных изменений при атеросклерозе, получены для вирусов семейства *Herpesviridae*: вирусов простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ). Согласно данной теории вирусы семейства *Herpesviridae*, обладают тропностью к эндотелиоцитам и гладкомышечным клеткам артериальных сосудов человека, что подтверждается обнаружением вирусов в биоптатах сосудов больных атеросклерозом (в то время, как на участках свободных от атеросклеротических бляшек, вирусного материала, как правило, не обнаруживается). Установлено влияние латентной текущей герпесвирусной инфекции на агрегационные свойства форменных элементов крови и функцию эндотелиальных клеток, являющихся мишенью для персистирующих вирусов простого герпеса и цитомегаловируса. В исследованиях отечественных кардиологов также было отмечено значительно более выраженное развитие атероматоза аорты у кроликов, предварительно зараженных вирусом простого герпеса. Разрыву атеросклеротической бляшки способствует возникшая воспалительная реакция в стенке бляшки, возможно, связанной с вирусной инфекцией, которая приводит к разрыву стенки с последующим тромбообразованием в этом месте и развитием инфаркта миокарда.

Проведенные Ардаматским Н.А. с соавторами исследования также свидетельствуют, что у больных атеросклерозом, вирус простого герпеса встречается наиболее часто. Этот вывод обоснован интенсивностью вирусно-герпетического инфицирования, наличием недостаточности иммунной инактивации вирусных антигенов и вирусной зависимостью ряда клинических проявлений болезни. У больных в острую фазу трансмурального инфаркта миокарда, мозгового инсульта количество вирусных частиц в 1 мл крови соответственно на 76 – 87 % больше, чем у больных с другими заболеваниями ( $P < 0.05$ ). Тяжелые проявления атеросклероза - трансмуральный инфаркт миокарда и мозговой инсульт, их неблагоприятные исходы - чаще наблюдаются в ноябре, когда наиболее нарушены дезинтеграция вируса и инактивация вирусов. Это свидетельствует о зависимости развития осложнений

атеросклероза от структурной и функциональной генерализации вирусно – герпетического инфицирования.

Наибольшее количество экспериментальных исследований по ассоциации инфекции и атеросклероза посвящено цитомегаловирусу. ЦМВ с высокой долей вероятности обнаруживается в поражённых атеросклерозом сосудах и атеросклеротических бляшках, а его серопозитивность коррелирует с атеросклерозом и тяжестью течения сердечно – сосудистых заболеваний.

При морфологическом исследовании тканей внутренних органов пациентов с хронической и острой ИБС, находившихся на лечении в инфарктном отделении и умерших от его осложнений, проведенном в Институте терапии АМН Украины, во всех случаях обнаружены антигены представителей семейства *Herpesviridae* - ЦМВ и ВПГ. При жизни в биологических жидкостях этих больных (кровь, слюна, моча) антигены данных инфекций обнаружены не были. В контрольной группе умерших, причиной смерти которых была не кардиальная патология, число случаев, где в тканях органов были обнаружены антигены ВПГ и ЦМВ было в 10 раз реже. Следует отметить, что выявляемость антигена ЦМВ была в 2 раза чаще, чем ВПГ, а в венечных артериях и миокарде – в более, чем 4 раза. По мнению авторов, участие вирусов в атерогенезе связано с их способностью повреждать эндотелиальные клетки и нарушать взаимодействие клеток крови (тромбоцитов и лейкоцитов) со стенкой сосуда. В дальнейшем, при активизации процесса пролиферации гладкомышечных клеток, возникает реакция иммунокомпетентных клеток с развитием активного воспаления в сосудистой интима и разрушением эндотелиальных клеток. Моноциты, проникающие внутрь стенки сосудов, поглощают вирусные частицы и обломки клеток, образующиеся при их гибели, и превращаются в пенистые клетки. Содержащие вирус пенистые клетки способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки. Поскольку возможен переход латентной инфекции в активную, особенно при отсутствии соответствующих антител, гибель клеток при продуктивной инфекции обуславливает изъязвление атеросклеротической бляшки и атеротромбоз. Более того, выход вирусов при гибели клеток способствует распространению инфекции на новые клетки и, таким образом, прогрессированию атеросклероза. Также в данном исследовании выявлено, что при наличии герпесвирусов в миокарде достоверно чаще возникают сердечные аритмии - желудочковые аритмии определялись у 83,3% вирусоносителей.

Наиболее вероятной причиной изменений в атеросклеротической бляшке больных атеросклерозом является вирусное инфицирование, так как вирусы (в большинстве случаев ВПГ, ЦМВ) выявляются и в сосудистой эндотелии и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Данный факт также предполагает

вероятность трансформации гладкомышечных клеток под действием ВПГ. Указанные герпесвирусы выявляются и в сосудах - трансплантатах у больных, которым производится повторное коронарное шунтирование из-за атеросклеротического стеноза трансплантата. Изменения сосудов, аналогичные таковым при атеросклерозе, обнаружены у экспериментальных животных после их заражения ВПГ и ЦМВ.

При обследовании 110 больных с тяжелыми формами атеросклероза (46 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, 64 человека с хронической абдоминальной ишемией), изучены лейкоцитарная масса, атеросклеротические бляшки, полученные при проведении аортобедренного шунтирования, а также фрагменты брюшной аорты, чревного ствола, верхней брыжеечной, подвздошных, бедренных, подколенных артерий 28 больных, умерших от острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта и страдавших висцеральным атеросклерозом на наличие ДНК ВПГ 1 и 2 типа и специфических Ig G. Противогерпетические Ig G обнаруживались, в зависимости от типа висцерального атеросклероза у 68 – 97% больных. С увеличением длительности заболевания частота выявления Ig G достоверно ( $p < 0,001$ ) возрастала. Более тяжелые случаи заболевания были ассоциированы с инфицированием двумя типами ВПГ.

ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в сочетании с гиперлипидемией и высоким содержанием фибриногена было ассоциировано с быстрым прогрессированием заболевания у большей части пациентов. ВПГ-2 в атеросклеротических бляшках бедренных артерий обнаружены у 77% больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. У 65% из них выявлены ДНК/РНК ВПГ-2 в лейкоцитарной массе крови; у 86% лиц с положительной полимеразной цепной реакцией на ВПГ определялись Ig G ВПГ-1+2.

При аутопсии в атеросклеротических бляшках в 67% случаев в брюшной аорте, в 41% — в подвздошных артериях, в 72% — в верхней брыжеечной артерии, в 62% — в чревном стволе зарегистрирована ДНК ВПГ-2. Определялась взаимосвязь между количеством артерий, позитивных к ВПГ-2, и степенью развития в них атеросклеротических изменений. Наличие ВПГ-2 в артериях приводило к более выраженному их стенозу. ДНК ВПГ-2 выявлена в 75% случаев в изъязвленной атеросклеротической бляшке, 64% — в атероматозной бляшке с кальцинозом, в 48% — в фиброзной бляшке, в 46% — в липидных пятнах. Полученные данные свидетельствуют о существовании связи ВПГ с периферическим атеросклерозом. ВПГ 2 типа обладает тропностью к участкам сосудов, богатым холестерином, и одновременно регистрируется в лейкоцитарной массе крови. По мнению авторов, ВПГ-2 самостоятельно или совместно с ВПГ-1 может являться иницирующим

агентом, повреждающим эндотелий и способствующим формированию атеросклеротических повреждений и кофактором, ускоряющим атерогенез.

Результаты последующих исследований свидетельствуют о наличии связи между цитомегаловирусной инфекцией и риском развития повторного стеноза после коронарной атерэктомии и ангиопластики. В участках рестеноза была выявлена ДНК цитомегаловируса; однако вопрос о том, повышает ли наличие цитомегаловируса риск повторного стенозирования после коронарной атерэктомии, остался нерешенным. Вместе с тем, через 6 месяцев после оперативного лечения у больных с положительной серологической реакцией (высокий уровень уровня антицитомегаловирусных IgG-антител) рестеноз был более выраженным, чем у больных с отрицательной реакцией (43 и 8% соответственно;  $p=0,002$ ). При проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что наличие серопозитивной реакции и титра антител к цитомегаловирусу представляют собой два независимых прогностических фактора рестеноза (отношения шансов составили 12,9 и 8,1 соответственно). Признаки острого инфекционного процесса при этом отсутствовали. По мнению авторов, перенесенная в прошлом цитомегаловирусная инфекция — сильный независимый фактор риска повторного стенозирования артерии после коронарной атерэктомии. Если полученные результаты подтвердятся, это поможет выявлять больных с повышенным риском рестеноза.

Недавно, Kiechel и др., 2010, сообщили, что в результате пятилетнего наблюдения за большой группой здоровых людей, было выявлено, что с годами у 332 из 826 образовались бляшки на сонной артерии. При этом установлено, что примерно у 40% атерогенез явился результатом хронической инфекции. У тех участников эксперимента, кто уже в незначительной степени страдал от атеросклероза, возникновение инфекции было гарантией дальнейшего развития артериального поражения. Как правило, инфекции дыхательной, мочевыделительной системы и другие хронические инфекции вызывают артериальные поражения.

Espinola-Klein и др., 2010, обнаружили, что у людей, у которых происходят активные патогенные инфекционные процессы, внутренний слой сонной артерии гораздо толще, чем у здоровых людей. В результате наблюдения за этими людьми в течение нескольких лет было установлено, что развитие атеросклероза в их артериях сопровождалось повышением уровня антител к *Chlamydia pneumoniae*, вирусу герпеса и вирусу ВЭБ.

Glurich и др. 2011, высказываются в поддержку этой теории и раскрывают механизм, с помощью которого инфекция воздействует на воспалительные медиаторы. Хронические инфекции способны изменять течение воспалительного процесса и приводить к эндотелиальной дисфункции путем

внедрения инфекционного агента или его компонентов в атеросклеротическую бляшку, вызывая ее увеличение. Понимание роли инфекции в процессе развития атеросклероза важно потому, что это позволит нам не только более эффективно предупреждать это заболевание, но и с большим успехом его лечить.

Armitage, 2008, считает, что хотя инфекции и являются фактором риска развития коронарной болезни сердца, нельзя возлагать вину только на один болезнетворный организм. Проблема может возникать только в том случае, когда на организм обрушивается целый ряд хронических инфекций. Espinola-Klein и др. 2009, сообщают, что в результате их исследования было обнаружено, что тяжесть атеросклероза зависит от количества инфекционных патогенов, поражающих организм.

Zhou и др., 2006, отмечают, что цитомегаловирус способен индуцировать реакцию в клетках, приводящую к атерогенезу и рестенозу. Присутствие вируса не обязательно для начала процесса. Это говорит о том, что в процесс вовлекается воспалительная иммунная реакция.

Результаты исследований взаимосвязи цитомегаловируса и атеросклероза различны. Saetta и др. 2006, не удалось обнаружить в артериальных бляшках ни частиц ЦМВ, ни последовательности оснований ДНК ЦМВ, тогда как Qavi и др. , 2008, обнаружили следы ЦМВ у 53% исследуемых ими людей. Из них *S. pneumoniae* были обнаружены у 41% лиц, а у 24% были обнаружены как ЦМВ, так и *S. pneumoniae*. Всего, у 71% лиц, обследованных были обнаружены ДНК ЦМВ и/или ДНК *S. pneumoniae*.

Результаты исследования ARIC (риск атеросклероза при исследовании групп населения) указывают на наличие связи между ЦМВ и утолщением артериальной стенки.

В последнее время все чаще предлагается концепция «бремени инфекций» (*infectious burden*), или синергичного действия нескольких патогенов, в развитии атеросклероза. В исследовании серопозитивности к восьми бактериальным и вирусным инфекциям среди больных атеросклерозом разной степени тяжести была показана статистически значимая ассоциация между «бременем инфекций» (количеством выявленных инфекций), степенью атеросклероза и риском летального исхода. В другом исследовании выявлено, что иммунный ответ (появление специфических IgG) одновременно на несколько патогенов является независимым фактором риска дисфункции эндотелия, а также наличия и степени тяжести коронарной болезни. Повышенные титры антител к *Ch. pneumoniae* и цитомегаловирусу были независимым фактором риска развития раннего инфаркта миокарда, причем у больных, серопозитивных к обоим инфекционным агентам, выявлен 5-кратный

риск раннего инфаркта миокарда по сравнению с больными, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с больными, у которых инфекции не обнаружено. Эти данные, хотя и не являются прямым доказательством инфекционного механизма патогенеза атеросклероза, тем не менее, свидетельствуют о синергичном патогенном действии инфекций и подтверждают роль фактора бремени инфекций в этиологии атеросклероза.

Провоспалительные лейкотриены и продукты аутолиза погибших клеток - хорошая основа для развития и самоподдержания атеросклеротического воспалительного процесса, если принять во внимание "притягательность" артериальной стенки для липопротеидов низкой плотности. Именно здесь, в стенке артерий, от эластического до мышечного типов, они преимущественно накапливаются, и именно здесь разворачиваются самые важные в атеросклерозе события.

Среди механизмов патогенного действия инфекционных агентов на сосудистую систему предполагаются:

- повышение пролиферации гладкомышечных клеток и усиление их миграции (цитомегаловирус человека);
- защита клеток эндотелия от апоптоза, что приводит к избыточному их накоплению и увеличению размера атеросклеротической бляшки (цитомегаловирус, *Ch. pneumoniae*);
- ускоренное накопление липидов (цитомегаловирус, *Ch. pneumoniae*);
- повышение прокоагулянтной активности клеток эндотелия (цитомегаловирус, вирус простого герпеса);
- увеличение экспрессии цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, появление белков острой фазы (С-реактивного белка, сывороточного амилоида С и других), что приводит к порочному кругу гиперергической воспалительной реакции и, как следствие, - к повреждению эндотелия (практически все патогенные микроорганизмы из числа «подозреваемых»);
- увеличение уровня реактивных форм кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы, пероксиды), вызывающих усиленное окисление липопротеидов высокой плотности (цитомегаловирус);
- аутоиммунные реакции; некоторые белки, вырабатываемые патогенами, гомологичны белкам человеческого организма, что может быть причиной возникновения аутоиммунной реакции, в частности, высокая степень гомологичности наблюдается для протеинов теплового шока (Heat Shock Protein, HSP) различных бактерий и человека (HSP60).

Многочисленные данные, полученные в эксперименте на животных, подтверждают результаты гистопатологии и исследований *in vitro*. Согласно данным С.Г. Fabricant и соавт., вирус Марека вызывал атеросклероз у цыплят, а иммунизация здоровых животных предотвращала развитие патологии независимо от количества холестерина в принимаемой пище. Изучено влияние

иммуностимулирующей терапии на развитие атеросклероза у кроликов, экспериментально заражённых вирусом простого герпеса: отмечено существенное торможение процесса развития атеросклероза.

Сегодня все чаще диагностируются случаи инфарктов у детей. Считается, что это заболевание встречается значительно чаще, чем принято думать. Известно, например, что при врожденных пороках сердца даже при отсутствии структурных аномалий коронарных сосудов на аутопсии инфарктные участки в миокарде выявляются в 75 % случаев, при этом половина из них могла быть диагностирована клинически. Наиболее частыми причинами инфаркта миокарда являются воспалительные заболевания коронарных артерий — коронариты, часто связанные с неревматическими кардитами при инфекционных заболеваниях, обусловленных в большинстве случаев внутриклеточными инфекционными агентами — вирусами.

Понадобилось почти двести лет, чтобы после впервые высказанной гипотезы о существовании связи между атеросклерозом и воспалением страсти улеглись и в ее справедливости перестали сомневаться. В знаменитой Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большинство врачей Запада, декларируется: "Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия".

Атеросклероз, убеждал не без серьезных оснований И.В. Давыдовский, является естественным возрастным процессом, начинающимся в детстве, и которого не миновать никому. Наибольшие испытания приходятся на незрелый возраст - систему вечно юных стволовых и полипотентных клеток, формирующих пролиферативный пул атеросклеротических бляшек. Им более всего достается. Именно они являются главной мишенью при вирусных заболеваниях. С таким же успехом эти клетки прямо или опосредованно модифицируются вирусами герпеса, цитомегаловирусом, др. "Инфицированная" стволовая клетка порождает себе подобные клоны "инфицированных" клеток.

"Мягким" нарушением функций системы стволовых клеток могут быть "дефектные" зрелые клеточные формы, формирующие пролиферативный пул воспалительного процесса, в том числе в атеросклеротических бляшках, обеспечивающие иммунный контроль этого воспалительного процесса, и т.д. Так закладываются основы хронического, воспалительной природы, атеросклероза. Какой клон, каким вирусом "инфицирован", как это отражается на функциях порождаемого им пролиферативного пула клеток атеросклеротической бляшки, зависит от многих факторов, прежде всего, свойств самого вируса. Важно понимать, что формирование клеточных пулов

разных атеросклеротических бляшек может происходить из разных клонов, и каждая из них несет "печать" своего клона. Новый клон привносит свою лепту на этапе ремоделирования бляшки, в том числе по следам разрушения. Вирусное "инфицирование" не ограничивается стволовой клеткой крови и ее производными, в том числе активно пролиферирующими непосредственно в атеросклеротической бляшке (ее фиброзной капсуле), но распространяется и на гладкомышечные и эндотелиальные клетки. Таким образом, не проходит моноэтиологическая вирусная теория атеросклероза. С данным вирусом возможно именно данное обострение, которое затем, в цепи причинно-следственных отношений, может затеряться на годы, если не навсегда.

Человеческий организм ввиду своей относительной эволюционной молодости еще не успел образовать ни с одним из этих инфектов равновесной системы, что делает их в разной степени патогенными. Однажды заразившись, человек фактически никогда с ними не расстается и всю жизнь носит в себе «неразорвавшуюся бомбу». Даже неактивное, латентное течение «медленных» инфекций таит в себе разной степени патологическое воздействие на организм. В большей степени это касается детского организма, где несформировавшиеся в полной мере системы адаптации легко подвержены неблагоприятным факторам как внешней, так и внутренней среды.

Далеко не все в приложениях теории воспаления к атеросклерозу очевидно, многое непонятно, еще больше спекуляций. Но факт признания явления эпохальный. Он объясняет смелые гипотезы и накопившиеся эмпирические факты, в том числе в успехах лечения больных. С ним связаны надежды и планы на более успешное продвижение в ближайшем будущем. Новая философия атеросклероза настолько важна для повседневной практики врача, что обойти ее не представляется возможным.



## **ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ РЕКУРРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ**

**Юлиш Е.И., Вакуленко С.И.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

По мнению С.К.В. Вирсбитцки, Е.Г. Баллке с соавт. развитие аллергического поражения дыхательных путей в детском возрасте проходит через более или менее продолжительный период «инфекционнообусловленного рецидивирования бронхита», предшествующего аллергическому процессу. Переход от инфекционно-аллергического к аллергическому процессу чаще наблюдается у детей с наследственной предрасположенностью (как правило, с атопией) в любом возрастном периоде.

Рекуррентные формы обструктивного бронхита у детей раннего возраста, как состояние, нередко предшествующее бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Большинство авторов признает, что по своей этиологической, патогенетической и клинической сущности рекуррентный обструктивный бронхит (РОБ) определяет фон к развитию бронхиальной астмы, что дает основание рассматривать детей с РОБ как группу угрожаемых по этому заболеванию.

Иногда повторные эпизоды обструкции связаны с хронической аспирацией пищи. У части детей рекуррентный обструктивный бронхит является дебютом бронхиальной астмы (группы риска: дети с признаками аллергии в личном или семейном анамнезе, а также с 3 и более эпизодами обструкции).

Многие авторы, изучавшие течение бронхиальной астмы у детей, отмечают, что у подавляющего большинства (65-90%) заболеванию предшествуют повторные ОРВИ, причем в 60-70% случаев протекающие с бронхообструкцией.

В ходе многочисленных исследований установлено, что рецидивирующие заболевания органов дыхания с обратимой обструкцией бронхов (рекуррентный обструктивный бронхит) у детей относятся к ранним диагностическим критериям бронхиальной астмы легкого течения.

### Современные представления об этиопатогенезе обструктивного бронхита у детей.

Острый обструктивный бронхит (ООБ) - острое воспалительное заболевание бронхов, протекающее с синдромом бронхиальной обструкции. Бронхообструктивный синдром (БОС) - патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проходимости при очень широком

круге острых и хронических заболеваний. Применительно к ООБ, основной этиологический фактор, определяющий нарушение бронхиальной проходимости - инфекции, хотя и не всегда можно по данным клинической картины исключить его другой, в т.ч. аллергический генез.

Заболевания органов дыхания являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени они занимают первое место в структуре детской заболеваемости и составляют, по данным официальной статистики, 50-73%. Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей - важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач в педиатрии.

Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхиолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, бронхиальной астмы и другой хронической бронхолегочной патологии. Самой распространенной формой поражений дыхательных путей, особенно среди детей в возрасте 1-3 лет, являются бронхиты, заболеваемость которыми, по данным ряда авторов, в популяции колеблется от 15 % до 50 %. Частота их существенно повышается до 50-90% у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, особенно в экологически неблагоприятных регионах. При этом у преобладающего большинства из этой категории детей наблюдается обструктивный синдром.

По современным данным обструктивный бронхит встречается с частотой 75-200 на 1000 детей раннего возраста и в 50% случаев является дебютом бронхиальной астмы. На первом году жизни заболеваемость ими составляет 75, а у детей до 3 лет - 200 на 1000.

Бронхообструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста. При этом более чем у половины детей эпизоды обструкции повторяются 2 и более раз. В связи с высокой распространенностью бронхитов, сопровождающихся обструктивным синдромом, в 1995 г. при пересмотре классификации заболеваний органов дыхания у детей обструктивные бронхиты были выделены в отдельную нозологическую форму.

Результаты эпидемиологических исследований респираторной заболеваемости детей свидетельствуют о поздней диагностике обструктивных, в т.ч. рецидивирующих бронхитов, что является причиной несвоевременной терапии и ухудшения прогноза заболевания. Этому способствует и несовершенство статистического учета бронхолегочных заболеваний, в частности, бронхитов. Больные этой категории часто не состоят на диспансерном учете и активно не наблюдаются.

По данным различных авторов примерно 20-25% бронхитов у детей

протекают как ООБ, что существенно выше, чем у взрослых. Особенно велика частота ООБ, как осложнение ОРВИ наблюдается у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что в первые полтора года жизни 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у ребенка 6 лет - уже 20%. У взрослых лишь 20% сопротивления в дыхательных путях приходится на бронхи малого калибра. Данный показатель у детей первых месяцев жизни составляет 75%, снижаясь к 3 годам до 50%. Согласно правилу Пуазеля резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени. При этом обструктивный синдром тем более вероятен, чем дистальнее поражение бронхов.

По данным Н.П. Шабалова, ООБ могут вызывать различные респираторные вирусы, микоплазмы, хламидии, но у детей раннего возраста особенно часто - респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус, вирус парагриппа 3-го типа, аденовирус. Возбудитель орнитоза, *C.psittaci*, считается одной из причин хронических заболеваний легких, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости. Респираторные инфекции оказывают мощное сенсibiliзирующее воздействие на организм, проявляющееся как в повышении проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и в связи с антигенными свойствами самих вирусов и иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса.

Предрасполагающими факторами развития бронхообструкции у детей раннего возраста, наряду с анатомо-физиологическими особенностями, являются пассивное курение, условия, при которых ребенок дышит "загрязненным воздухом", фетальный алкогольный синдром, задержка внутриутробного развития, экссудативно-аллергическая и лимфатико-гипопластическая аномалии конституции.

Большинством исследователей признается влияние факторов преморбидного фона на развитие бронхообструкции. Это - токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6-12 месяцев. Нередко формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE-опосредуемые антигенспецифические реакции могут возникать внутриутробно. В их развитии важную роль играет иммунологическое взаимодействие между матерью, плацентой и плодом. Преобладание Th2-цитокинов имеет место на границе раздела матери и плода, что имеет определяющее значение для нормального

течения беременности. Преобладание Th2-клеточного иммунного ответа во время беременности, опосредуемое половыми гормонами матери, в период беременности защищает эмбрион от материнского Th1-ответа, предупреждая его отторжение. У новорожденных «неатопиков» реактивность Th2-типа снижается, при этом не происходит формирование атопического заболевания. Преобладание Th2-ответа в постнатальном периоде сохраняется у детей, у которых в последующем происходит развитие аллергических заболеваний.

Среди факторов окружающей среды, которые могут приводить к развитию обструктивного синдрома, особое значение придается пассивному курению в семье. Под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи. Пассивное курение способствует деструкции эпителия бронхов. Табачный дым является ингибитором хемотаксиса нейтрофилов. При длительном воздействии табачный дым оказывает влияние на иммунную систему, снижает активность Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител основных классов, стимулирует синтез иммуноглобулина Е, повышает активность блуждающего нерва.

Особенно ранимыми в этом плане считаются дети первого года жизни. Определенное влияние оказывает и алкоголизм родителей. Доказано, что алкоголь уменьшает скорость выведения патогенных микробов, вызывает атонию бронхов, тормозит развитие защитной воспалительной реакции.

Комитет экспертов ВОЗ определил обструкцию дыхательных путей как сужение или окклюзию дыхательных путей; она может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения силы ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и (или) компрессии дыхательных путей.

Для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощать течение бронхообструкции у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь и повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты. Отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция слизи как следствие воспаления - безусловно ведущие механизмы нарушения бронхиальной проходимости при ООБ, однако они далеко не исчерпывают все возможные варианты генеза синдрома бронхиальной обструкции. Ухудшение проходимости бронхов, кроме

того, может быть связано с нарушением мукоцилиарного клиренса (мукоцилиарная недостаточность), а отсюда - нарушение эвакуации слизи из дыхательных путей; отеком; воспалительной инфильтрацией; дистонией; гиперкринией; дискринией; дефектами местного и секреторного иммунитета; дефектами макрофагальной системы; гиперреактивностью бронхов, когда обструкция развивается на воздействия, не вызывающие такой реакции у здоровых лиц; гипертрофией мышечной ткани; гиперплазией и метаплазией слизистой оболочки.

Отеки и гиперплазия слизистой оболочки дыхательного тракта также являются одной из причин обструкции дыхательного тракта. Развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта ребенка обеспечивают ему многие физиологические функции. Однако в условиях патологии характерным для отека является утолщение всех слоев бронхиальной стенки – подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны, что ведет к нарушению бронхиальной проходимости. При рекуррентном обструктивном бронхите нарушается структура эпителия, отмечается его гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия.

У детей раннего возраста нередко можно наблюдать сдавление, обтурацию и деформацию бронхов. Предрасполагают к этому, прежде всего, анатомо-физиологические особенности бронхиального дерева. Так, например, относительно узкий и длинный среднедолевой бронх легкого сдавливается увеличенными лимфатическими узлами корня легкого. Определенное значение имеет обтурация бронхов слизью, инородными телами и др.

Ранний детский возраст характеризуется также несовершенством иммунологических механизмов: значительно снижено образование интерферонов в верхних дыхательных путях, сывороточного иммуноглобулина А (к концу первого года жизни его уровень составляет 28% от уровня взрослых), секреторного иммуноглобулина А (максимальные значения определяются лишь к 10-11 годам), снижена также функциональная активность Т-системы иммунитета. Несомненное влияние на функциональные нарушения органов дыхания у маленького ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни.

Дистония (нарушение мышечного тонуса бронхов) может развиваться по гипертоническому (бронхоспазм) или гипотоническому (бронходилятация) типу. Бронхоспазм возникает как в условиях патологии, так и при нормальной жизнедеятельности организма ребенка. В условиях нормы – это защитная реакция организма, направленная на осуществление многих физиологических

процессов: эвакуация бронхиального секрета, кашлевой рефлекс, выделение слизи из бокаловидных клеток и др.

Рядом с понятием бронхоспазм стоит понятие гиперреактивность бронхов. Впервые эта важнейшая характеристика обструктивного бронхита и бронхиальной астмы как самостоятельный термин появилась в работах R. Tiffenau в 1959г. В основе гиперреактивности лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторного аппарата симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, смещенный в сторону превалирования последнего (парасимпатического). Подобный механизм наблюдается в 94-97% случаев гиперреактивности бронхов. Наряду с этим у части больных наклонность к бронхоспазму может быть обусловлена высокой степенью чувствительности гистаминовых рецепторов. Гиперреактивность может быть первичного (наследственного) или вторичного (приобретенного) происхождения. Первичная гиперреактивность бронхов является одним из фоновых состояний в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, однако проявляется она лишь при повторном или длительном воздействии различных факторов: пассивное курение, вирусные инфекции, холодовой раздражитель, аэрополлютанты и т.д. Первичную гиперреактивность бронхов можно предполагать при раннем развитии клиники бронхоспазма (в течение первого полугодия жизни), а подтвердить проведением бронхопровокационной пробы с ацетилхолином (медиатором парасимпатической нервной системы) у родителей. Вирусные инфекции, физические и химические агенты, переохлаждение, физическое напряжение и барометрические колебания принадлежат к числу факторов, способных вызывать формирование неспецифической (вторичной) гиперреактивности бронхиального тракта. В основе ее при ОРВИ лежат многочисленные изменения, но основная роль принадлежит деструкции бронхиального эпителия с последующим развитием повышенной чувствительности ирритативных рецепторов.

Однако следует отметить, что формирование гиперреактивности происходит далеко не у всех больных вирусными заболеваниями и поэтому предполагается сугубо наследственный характер этого феномена. Склонность к развитию бронхоспазма может также способствовать измененная реактивность клеток-мишеней («состояние нестабильности мембраны тучных клеток»). Этот феномен может быть сформирован под влиянием инфекционных агентов, веществ гистаминолибераторов, холодового раздражителя или наследственно обусловлен. В результате происходит выброс биологически активных веществ без предшествующей иммунологической фазы (псевдоаллергическая реакция).

Дети раннего возраста, несмотря на слабое развитие гладкомышечной системы бронхов, могут давать типичный, клинически выраженный бронхоспазм. В патологических условиях может иметь место гипертрофия мышечной ткани бронхов, гиперплазия слизистой, которые в последующем способствуют развитию рецидивирующего бронхоспазма.

Дистония по гипотоническому типу может возникнуть в результате длительного течения бронхита или нагноительного процесса, также при выраженной системной гипотонии.

Нарушение бронхиальной секреции (дискриния и гиперкриния) нередко является одной из причин бронхиальной обструкции. Деятельность слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, ацетилхолин стимулирует их деятельность. Слизь, покрывающая эпителий дыхательных путей, осуществляет функцию защиты бронхиального дерева от повреждающих агентов. Секреция слизи осуществляется железами трахеи и бронхов. В состав секрета входит целый ряд бактерицидных веществ: интерферон, трансферрин, сурфактант, иммуноглобулины. Кроме того, в него входят экссудат и транссудат плазмы, продукты дегенерации клеток и микроорганизмов, протеиды, липиды, углеводы, ДНК.

В течение суток у здорового человека выделяется около 100 мл слизи, которую он заглатывает. С трахеобронхиальным секретом осуществляется выделение из респираторного тракта ингалированных частиц, продуктов обмена, бактерий и вирусов. Все это обеспечивает защиту дыхательных путей от различных повреждающих факторов. В патологических условиях наблюдаются значительные количественные и качественные изменения трахеобронхиального секрета. Так, любое неблагоприятное воздействие на органы дыхания, в большинстве случаев, вызывает увеличение количества секрета и повышение его вязкости. Такая реакция носит защитный характер и имеет целью оградить тонкий покров цилиарного эпителия, пресечь доступ повреждающего агента в более глубокие отделы бронхиального дерева и вывести его из организма.

Определенное значение имеет продолжительность экспозиции повреждающего фактора. Так, если действие его было кратковременным, то гиперсекреция может носить обратимый характер. Если же экспозиция была продолжительной или воздействие повреждающего фактора было большой силы, то повышенная активность секреторирующей системы закрепляется и в дальнейшем не снижается до нормы.

Процесс слизиобразования в основном связан с функцией бокаловидных клеток, число и размеры которых при этом значительно возрастают. При патологических состояниях может происходить трансформация некоторых

клеток в бокаловидные, что также усиливает слизеобразование. При этом физиологические способы выведения трахеобронхиального секрета становятся недостаточными, что приводит к обструкции дыхательных путей скапливающейся слизью и развитию воспалительного процесса. Возникновение большого слоя секрета поверх эпителиальных клеток в резкой степени затрудняет осуществление защитной функции респираторного тракта, выполняемых аппаратом ресничных клеток (мукоцилиарный клиренс).

Повреждение мерцательного эпителия может быть вызвано вирусами, бактериями, грибами. Так, поражение вирусами гриппа вызывает тотальное слущивание бронхиального эпителия, вплоть до базальной мембраны, что приводит к образованию «лысых пятен», часто значительных по площади. Образующиеся при этом перерывы в эскалаторной лестнице способствуют появлению очагов мукостаза, «слизистых пробок».

Воспалительная инфильтрация является важным фактором механической обструкции. Воспаление может быть вызвано аллергическими, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Активное участие в воспалительных реакциях принимают эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, выделяющих биологически активные вещества, в частности фактор агрегации тромбоцитов, индуцирующий агрегацию тромбоцитов, выделение серотонина, гистамина. Развитие бронхоспазма при этом сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов, сосудистым выходом плазмы, усилением продукции IgE. Развивающиеся патологические изменения вызывают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Воспалительная клеточная инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами с последующим привлечением мононуклеаров часто бывает опосредована дегрануляцией тучных клеток, развивающейся через несколько часов после выделения биологически активных веществ.

Несомненно участие нервной системы в развитии воспаления. При повреждении эпителия бронхов становятся доступными чувствительные нервные окончания, при раздражении которых происходит выделение нейропептидов – медиаторов нехолин- и неадренергической нервной системы, играющих важную роль в развитии нейрогенного воспаления в бронхах. При этом, именно воспаление является основной причиной формирования бронхиальной гиперреактивности. Гиперреактивность бронхов развивается независимо от того какая причина вызвала воспаление бронхов. Воспалительная инфильтрация является обратимым процессом.

Дефекты местного и системного иммунитета также могут лежать в основе развития рецидивов обструктивного бронхита у детей, хотя бронхообструкция и не является строго специфичной для иммунодефицитных



состояний. При иммунодефицитном состоянии по В-системе иммунитета, при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов и дефиците секреторных иммуноглобулинов генез бронхиальной обструкции обусловлен эндобронхитом, развитием дискинезии и дискринии бронхиального дерева.

Обычно обострение рекуррентного обструктивного бронхита наступает на фоне ОРВИ. Частые повторные ОРВИ или тяжелая однократно перенесенная инфекция (коклюш, микоплазменная, аденовирусная инфекция) приводят к патологической дискринии, гиперкринии, метаплазии эпителия, гнойному эндобронхиту и воспалительному процессу, что способствует персистенции инфекционных факторов и поддержанию длительного катарального и обструктивного синдрома в легких.

#### Рецидивирующая бронхообструкция как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей.

Бронхиальная астма в настоящее время одна из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем клинической медицины. Распространенность ее увеличилась в последние десятилетия более чем в 10 раз. При этом астма <помолодела>, начало заболевания сместилось в более ранний возраст, сегодня его нередко диагностируют у детей даже первых месяцев жизни. Наряду с распространенностью растут показатели числа госпитализаций и летальности при этом заболевании не только у взрослых, но и у детей. В целом бронхиальной астмой страдает от 5 до 10% детского населения, две трети из которого заболевают в первые 3 года жизни.

Диагностика астмы в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель - наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни. Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, бронхообструктивный синдром в раннем возрасте регистрируется у 10-30% детей, т. е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм и бронхообструкция возникает у каждого 4-го ребенка до 3 лет. Это обусловлено, прежде всего, анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, в силу которых воспалительный отек и гиперсекреция легко блокируют узкие дыхательные пути. Чем моложе ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются. Повторный бронхообструктивный синдром в раннем возрасте развивается при многочисленных врожденных и приобретенных состояниях. Существование такого широкого спектра заболеваний уже само по себе затрудняет установления диагноза астмы. Диагностика осложняется еще и тем, что большинство указанных заболеваний впервые проявляют себя на фоне респираторных инфекций. А бронхиальная астма у детей раннего возраста, как

правило, также дебютирует на фоне ОРВИ в форме обструктивного бронхита. В этой ситуации практически очень трудно различить, развивается ли бронхообструктивный синдром на основе врожденных дефектов респираторного тракта, или инфекционного воспаления относительно узких дыхательных путей, или является манифестацией ранней бронхиальной астмы. Вместе с тем установление диагноза астмы имеет важные клинические последствия и подразумевает рекомендованный протокол терапии.

В общей структуре рецидивирующего бронхообструктивного синдрома доля врожденных и приобретенных анатомо-физиологических нарушений бронхолегочной системы невелика - около 5%. В практической деятельности обычно приходится дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит на фоне острой респираторной инфекции. В настоящее время диагноз <бронхиальная астма> подразумевает наличие хронического аллергического воспаления, гиперреактивности дыхательных путей, эпизодов обратимой бронхиальной обструкции. При обструктивном бронхите также могут иметь место и атопия, и гиперреактивность бронхов, и рецидивы бронхообструкции при последующих ОРВИ, поэтому дифференцировать астму от обструктивного бронхита очень сложно.

Анализ данных литературы свидетельствует, что к пубертатному периоду жизни бронхиальной астмой страдают около 10-50% детей с повторными обструктивными бронхитами в раннем детстве. Единого взгляда у различных исследователей нет в отношении не только прогноза развития астмы, но и подходов к ее диагностике в раннем возрасте. На практике нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается <бронхит> и начинается <астма> - цитата Резник И.Б.

#### Роль герпесвирусов, хламидий и микоплазм в развитии хронических заболеваний.

Инфекционные агенты, особенно, длительно персистирующие, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии, ранее здоровых создают в респираторном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития хронических обструктивных болезней легких.

К наиболее распространенным инфекциям этого типа относятся герпесвирусы – цитомегаловирусы, простого герпеса 1, 2, Эпштейна-Барр и др. Герпесвирусная инфекция может проявляться в разных формах: пожизненная латентная персистенция, рецидивы, формирование иммунодефицитов, соматической иммунозависимой патологии, хронического воспаления,

опухолевых процессов. Следует подчеркнуть, что герпесвирусные инфекции лучше всего характеризуются одним образным выражением: «однажды инфицирован – инфицирован на всю жизнь».

Герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных в мире, что обусловлено высокой восприимчивостью человека к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1 и 2). Контакт с этой инфекцией происходит у большинства людей, что подтверждается обнаружением антител к ВПГ 1 и 2 у 80–90% взрослого населения. Это обусловлено разнообразием путей передачи и способностью вируса к пожизненному персистированию в клетках нервной ткани. У здорового человека размножение (репликация) вируса находится под многоуровневым контролем иммунной системы. В то же время известно, что ВПГ 1 и 2 могут вызывать различные клинические формы заболевания, которые возникают, как правило, на фоне дисфункции иммунной системы. Вирус простого герпеса относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L–Herpesviridae*, виду ВПГ. При изучении большого количества штаммов вируса были выделены две основные антигенные группы инфекции – типы ВПГ 1 и ВПГ 2, несколько различающиеся вирулентностью и патогенностью. Инфицирование одним типом ВПГ не исключает возможности перекрестного заражения другим типом возбудителя (антитела к обоим вирусным серотипам ВПГ выявляются у 30% обследованных).

Нуклеокапсид и наружная оболочка вируса несут ряд рецепторов, благодаря которым ВПГ обладает пантропизмом, т.е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови – Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам.

Вирусные инфекции, в том числе ВПГ, нередко сопровождаются существенными нарушениями регуляции иммунного ответа системой интерлейкинов (ИЛ). Эти нарушения могут быть связаны как со снижением продукции ИЛ (в том числе ИЛ–1 и/или ИЛ–2), так и с изменением реакции клеток–мишеней на синтезируемые ИЛ. ИЛ–1, помимо инициации иммунного ответа и стимуляции Т-лимфоцитов, регулирует высвобождение белков острой фазы воспаления (металлопротеиды – церулоплазмин, трансферрин и лактоферрин). При герпетической инфекции нарушается выработка нейтрофилами периферической крови катионных белков, также участвующих в противовирусной защите. Так, низкомолекулярные катионные белки-дифенсины подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса и лишая его способности к проникновению в клетки.

Как правило, острая фаза ВПГ–инфекции сопровождается падением суммарного содержания катионных белков. Фаза затухания инфекционного

процесса сопровождается повышением их количества. Важным фактом является то, что хроническая, часто рецидивирующая ВПГ–инфекция может способствовать развитию аутоиммунных состояний (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты и др.). Кроме того, при интеграции ВПГ в генетический аппарат клеток возможна неопластическая трансформация клеток.

Как уже упоминалось выше, в патогенезе рецидивирующей ВПГ–инфекции ведущую роль играют нарушения в системе иммунитета, которые при ВПГ носят неоднородный характер и требуют дифференцированного подхода к их коррекции.

Цитомегаловирусная инфекция занимает одно из первых мест в исследованиях инфекций TORH-комплекса. Цитомегаловирусом (ЦМВ) инфицируется до 2% новорожденных и 45-60% детей в первый год жизни. Необходимо учитывать, что на каждого ребенка, который имеет признаки ЦМВ инфекции приходится по меньшей мере 10 инфицированных детей, которые на начальных этапах могут не иметь тех клинических проявлений, на которые опирается диагноз цитомегалии. Именно у этой группы детей в будущем могут обнаружиться поражения различных органов и систем. К тому же, по данным ВОЗ, выявление антител к ЦМВ среди различных групп населения в мире, в зависимости от социально-экономического положения, составляет от 40 до 100%.

Для цитомегаловирусов характерна способность персистировать в организме с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции. Цитомегаловирус обладает особой способностью к резкому подавлению клеточного иммунитета. ЦМВ имеет тропность к Т-лимфоцитам, вызывая их значительное повреждение, уступая по разрушающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека.

Важнейшими свойствами цитомегаловируса являются:

- длительная, возможно на протяжении всей жизни, персистенция в организме инфицированного человека;
- рецидивы размножения вируса с обострением хронически текущего процесса;
- резко выраженный иммуносупрессивный процесс с подавлением клеточного звена иммунитета и формированием аутоиммунных заболеваний;
- активация сопутствующих инфекций;
- индуцирование опухолей.

Активация персистирующей ЦМВ инфекции на фоне стрессовых ситуаций, вторичных инфекций, травмы и т.д. усугубляет, усложняет и пролонгирует их течение. ЦМВ обладает тропностью к Т-лимфоцитам, вызывая

их повреждение. Кроме того, персистенция инфекции с ее иммуносупрессивным воздействием определяет вторичное снижение неспецифических факторов защиты с формированием состояний у детей со склонностью к частым и длительным заболеваниям повышенного предрасположения к другим вирусно-бактериальным инфекциям. Тем более, что у детей раннего возраста процессы развития и созревания иммунной системы находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных средовых факторов. Это создает предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что в свою очередь может привести к реактивации латентно протекающей до этого времени внутриутробной (анте- или интранатальной) ЦМВИ (период латенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса).

Следует отметить, что ЦМВ вызывает существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых лежат повреждения системы интерлейкинов. Как правило, подавляется способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простагландинов, а также изменяются реакции клеток-мишеней на ИЛ-1 и ИЛ-2. развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции естественных киллеров.

Таким образом, патологические изменения при ЦМВИ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. При этом выраженность и глубина воспалительных изменений при ЦМВИ зависят, в первую очередь, от функционального состояния иммунной системы заболевшего. В случаях, когда ЦМВИ протекает в условиях неадекватного иммунного ответа (у иммунодефицитных пациентов, плодов, новорожденных и детей с нарушением системы адаптации), возможно возникновение генерализованных поражений с развитием интерстициального воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в органах и тканях – легких, сердце, почках, печени и т.д.

Для персистирующего течения ЦМВИ нередко характерны поражение органов дыхания - интерстициальная затяжная пневмония, обструктивный бронхит. При вовлечении в процесс мелких бронхов и бронхиол развивается перибронхит, при переходе в хроническую стадию – фиброз и пневмосклероз. Именно у данной категории детей чаще отмечаются аллергические состояния. Часто ЦМВИ протекает в ассоциации с другими болезнями вирусной или бактериальной этиологии. Цитомегаловирус выделяется у 30% больных детей, поступающих в стационар с диагнозом ОРВИ, у этих детей заболевание протекает в более тяжелой форме.

Развитие иммунного дисбаланса при персистирующем течении инфекций определяет в последующем синдром часто и длительно болеющего ребенка, формирование различного рода хронической патологии.

Вирус Эпштейна – Барр назван в честь ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, выделивших в 1964 г. вирус из опухоли (лимфомы) Беркитта. Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству герпесвирусов, подсемейство  $\gamma$ -герпесвирусов - вирус герпеса человека IV типа.

При инфицировании вирус проникает в эпителий ротоглотки и слюнных желез человека и вызывает активную инфекцию с лизисом клеток и высвобождением вирусных частиц, в результате чего вирус обнаруживается в слюне. Кроме того, он может проникать в В-лимфоциты и эпителий носоглотки и вызывать латентную инфекцию. Вирус Эпштейна - Барр можно обнаружить в оральных секретах здоровых, но латентно инфицированных людей. Вирус тропен к В-лимфоцитам. Проникнув в лимфоциты, вирус Эпштейна - Барр может вызывать их трансформацию, в результате которой образуются способные к неограниченной пролиферации клоны атипичных лимфоцитов, содержащие кольцевую вирусную ДНК в виде плазмиды.

В настоящее время установлено, что важную роль в формировании герпесвирусной инфицированности играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1, Th2). Известно, что Th1 секретируют интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и направляют иммунный ответ по клеточному типу. Th2 выделяют ИЛ-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE.

У детей с герпесвирусной инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 (CD25) и NK-клеток (CD16). Содержание цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей, инфицированных герпесвирусами, повышено. Однако сохранение маркеров репликации этих вирусов у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. С другой стороны, при герпесвирусной инфекции повышена функциональная активность Th2, что документировано увеличением содержания ИЛ-4.

Не вызывает сомнения, что хламидийная инфекция влияет на развитие бронхолегочной патологии. Хламидии - облигатные внутриклеточные паразиты, по таксономическому положению составляют семейство Chlamydiaceae. Это мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии, способные размножаться внутриклеточно, что сближает их с вирусами. Они

имеют все основные признаки бактерий: содержат два типа нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), рибосомы, муравовую кислоту, размножаются бинарным делением и чувствительны к некоторым антибиотикам. Эти микроорганизмы отличаются от других уникальным жизненным циклом, который включает в себя последовательную смену двух высокоспециализированных форм, адаптированных для внутри- и внеклеточного существования. Внеклеточные формы – инфекционные метаболически неактивные элементарные тельца (ЭТ) – прикрепляются к чувствительным клеткам и поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли. ЭТ реорганизуются в метаболически активные инфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца (РТ), проходя стадию промежуточных телец через 6-8 часов после инфицирования клетки хозяина. РТ делятся бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при микроскопии как хламидийное включение. РТ используют субстраты клетки-хозяина для синтеза РНК и белков, но не способны синтезировать энергетические субстраты (АТФ, ГТФ), являясь «энергетическими паразитами».

Особенности клинических проявлений хламидиозов обуславливают сложность как в диагностике, так и в терапии состояний, вызываемых этими микроорганизмами: 1) заболевания, вызванные ими, часто имеют «атипичную» или стертую клиническую картину, в связи с чем не всегда обращают на себя достаточное внимание; 2) хламидии не чувствительны к большинству антибиотиков; 3) заболевания хламидийной этиологии склонны к рецидивированию вследствие персистирования возбудителя и образования L-форм бактерий; 4) хламидии могут длительно находиться в относительном равновесии с иммунной системой инфицированного макроорганизма и, соответственно, в этот период времени не проявляться клинически.

В литературе проблема персистирующей хламидийной инфекции, подразумевающей длительное сохранение хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином, стала широко обсуждаться в начале 90-х годов в связи с исследованиями морфологии и иммунопатологии взаимодействий хламидий и организма-хозяина.

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер и ему принадлежит решающая роль при выздоровлении.

Клиническая диагностика и дифференциальный диагноз хламидийной инфекции у детей представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения «под масками» различных симптомокомплексов. Окончательный диагноз устанавливается на

основании результатов лабораторного исследования при обнаружении возбудителей хламидиоза в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител класса М, А, G к хламидиям.

По данным ВОЗ хламидиями инфицированы 1 млрд. человек. В США ежегодно регистрируется около 4 млн. больных хламидиозом; почти у 100 тыс. новорожденных развиваются манифестные формы хламидиоза. Большинство исследователей утверждают, что здорового носительства хламидийной инфекции не существует. Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, их обнаружение всегда указывает на наличие инфекционного процесса.

Хламидийная инфекция может иметь острое, персистирующее или латентное течение. При персистирующей инфекции возможно размножение возбудителя в организме, но клинических симптомов не отмечается, т.е. ребенок считается практически здоровым. При латентной (скрытой) инфекции нет чрезмерного размножения возбудителя, наблюдается постоянное антигенное воздействие, а инфицирование реализуется в заболевание в условиях снижения иммунной защиты организма. Большинство клинических вариантов хламидийной инфекции начинается постепенно, с преобладанием неспецифических симптомов – слабость, снижение работоспособности, головокружение, сохраняющиеся в течение длительного времени. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. Частота семейной заболеваемости хламидиозом, по данным разных авторов, составляет от 22,9% до 55,9%.

Особенности размножения и биологии хламидий определяют влияние данных микроорганизмов на состояние иммунитета. Было выявлено проявления иммунодефицита у 40-54% детей с персистирующей и активно текущей хламидийной инфекцией.

И.И. Евсюкова и Л.И. Королева, опираясь на результаты собственных наблюдений, считают, что не диагностированная в раннем неонатальном периоде хламидийная инфекция ведет к длительной персистенции хламидий, нарушает становление иммунитета и лежит в основе развития аллергических заболеваний, а также хронической патологии со стороны ЦНС и других функциональных систем организма ребенка.

Кроме того, длительное проспективное наблюдение за детьми, перенесшими хламидийную инфекцию в раннем неонатальном периоде, показывает, что эти дети относятся к числу часто болеющих, что также косвенно указывает на дисбаланс иммунной системы.

*Chlamydomphila pneumoniae* – единственный из четырех видов хламидий вызывает заболевание только у человека, т.е. относится к антропозам. Путь



передачи возбудителя – воздушно-капельный, определяет его эпидемиологическое значение.

В литературе есть данные, что для инфекций, вызываемых *Chlamydomphila pneumoniae*, характерна периодичность появления вспышек, которые поражают всякий раз значительную часть не только взрослого, но и детского населения и способствуют развитию бронхоспазма, гиперреактивности бронхов, рецидивированию бронхообструктивного синдрома.

Респираторный хламидиоз может протекать в виде ринита, фарингита, синусита, отита, бронхита, пневмонии. Sheme-Avni I., Lieterman D. описали патомеханизм действия *Chlamydomphila pneumoniae* на функцию ворсинчатого эпителия бронхов и установили, что возбудитель полностью обездвиживает ворсинки в течение 48 часов после заражения, чего не наблюдается при поражении респираторного тракта другими хламидиями. Распространенность респираторного хламидиоза среди детей, по данным разных исследований, достигает 80%.

Наиболее частым симптомом респираторного хламидиоза является навязчивый, мучительный, малопродуктивный, «коклюшеподобный» кашель, который часто является проявлением бронхообструктивного синдрома. Многие авторы указывают на этиологическую связь хламидий с развитием синдрома бронхиальной обструкции. По данным В.Н. Холопкина с соавт. антихламидийные антитела обнаруживаются у 69% детей раннего возраста с рецидивирующей бронхообструкцией. С серологически подтвержденной хламидийной респираторной инфекцией ассоциируют как острые приступы удушья, так и хроническое течение БА, что подтверждает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей.

Участие неспецифических воспалительных механизмов, причастных к нарушению проходимости бронхов, в развитии хламидиоза было подтверждено иммунологическим, функциональными и морфологическими исследованиями этих инфекций. Морфологически для респираторного хламидиоза характерны интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация и дегенеративные изменения бронхиального эпителия, набухание бронхиальных желез, выявление некротизированных бронхиол с консолидацией их и альвеол.

Некоторые авторы считают одним из основных этиологических факторов острых обструктивного бронхита и бронхиолита *Mycoplasma pneumoniae*. По данным Н.М. Назаренко и соавт., инфицирование этим возбудителем выявляется у 85% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

При оценке клинических особенностей микоплазменных обструктивных бронхитов необходимо отметить, что роль *M.pneumoniae* особенно велика при рецидивирующем обструктивном бронхите. Особенности микоплазменного

обструктивного бронхита у детей являются аллергодерматозы в семейном анамнезе, кашель продолжительностью более трех недель до настоящего заболевания, гипертрофия небных миндалин.

К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся следующие: 1) отсутствие ригидной клеточной стенки, что обуславливает резистентность к  $\beta$ -лактамам антибиотикам; 2) уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза; 3) способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических).

Хотя наиболее типичными формами респираторного микоплазмоза являются пневмонии (нередко протекающие с обструктивным синдромом), описаны его клинические формы в виде острого и рецидивирующего обструктивных бронхитов, установлена высокая инфицированность больных бронхиальной астмой и обструктивными бронхитами микоплазмой.

При респираторном микоплазмозе отмечается значительное замедление клиренса дыхательных путей от слизи и посторонней микрофлоры сроком до 1 года – 3 лет после перенесенной микоплазменной пневмонии. Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует повышению инвазивности возбудителя, возникновению экзогенной инфекции и проникновению в ткань легкого патогенной микрофлоры, микст-инфицированию, затяжному и хроническому течению инфекционных процессов. Типичными морфологическими находками при данной инфекции являются диффузное дистрофическое и воспалительное поражение бронхов, десквамативный трахеобронхит и альвеолит, обусловленный микоплазменным поражением альвеолоцитов, перибронхиальная и периваскулярная интерстициальная плазмоклеточная инфильтрация, дистелектазы вследствие инактивации сурфактанта, сочетающиеся с расстройствами микроциркуляции.

Рецидивирование обструктивного синдрома при микоплазменной инфекции и формирование рецидивирующего обструктивного, астматического бронхита связывают с персистированием этого возбудителя в дыхательных путях, особенно в условиях иммунодефицита, хроническим воспалением и поддерживаемой им гиперреактивностью бронхов.

Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного инфицирования бронхов бактериями и грибами и проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ.

Несмотря на то, что в последние годы отмечается рост числа бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, до настоящего времени нет четких данных о распространенности обструктивного синдрома при различной бронхолегочной патологии у детей. Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза.

Известно, что повторные острые респираторные заболевания могут способствовать сенсibilизации организма и создавать предпосылки для развития генерализованных реакций повышенной чувствительности, с последующим формированием рецидивирующих бронхообструкций, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний.

Эпидемиологические исследования последних лет с использованием современных критериев диагностики позволяют считать, что рецидивирующие бронхиты, особенно обструктивные формы, являются манифестацией бронхиальной астмы.

Таким образом, своевременное выявление этиопатогенетических факторов развития рецидивирующего обструктивного бронхита (*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr*) у детей раннего возраста, а также проведение этиотропной терапии с целью купирования хронического инфекционного процесса в бронхах и предупреждения явления их гиперреактивности является адекватным способом профилактики развития бронхиальной астмы у данной группы детей.

## ГЕЛЬМІНТОЗИ У ДІТЕЙ

Єршова І.Б.

Луганський державний медичний університет

За даними ВООЗ у світі більш ніж у 16 млн. причиною смерті є інфекційні і паразитарні захворювання. Цей клас хвороб залишається основною причиною смерті людей на початку ХХІ століття. За числом хворих у світі кишкові гельмінтози займають третє місце. Паразитарні хвороби є причиною затримки психічного та фізичного розвитку дітей, викликають алергізацію організму і тим самим знижують опірність інфекційним і соматичним захворюванням, зменшують ефективність вакцинопрофілактики. В Україні щорічно реєструється близько 2 млн захворювань на гельмінтози. За даними спеціальних епідеміологічних обстежень і експертних оцінок дійсне число захворюлих значно більше. Найбільш піддані паразитуванню глистів діти від 2 до 7 років, чому сприяють повторні зараження внаслідок відсутніх навичок особистої гігієни, ще не сформованих у дитини захисних бар'єрів і низький рівень кислотності шлунка. Поширення гельмінтів залежить від санітарної культури населення, виконання санітарно-ветеринарних правил утримання домашніх тварин, особливостей харчового режиму та від природних факторів. В останні роки діагностуються інвазії рідкішими видами гельмінтів, що пов'язано із поширенням контактів із країнами інших кліматичних зон, де у харчуванні широко використовують продукти моря.

Клінічні прояви гельмінтозів багато в чому неспецифічні і можуть мати різні маски інфекційних і неінфекційних захворювань, що обумовлює труднощі їх діагностики, ускладнює перебіг уже наявних хвороб у дітей і сприяє їхній хронізації в дитячому віці. При цьому гельмінтози відносяться до тих захворювань, що важко діагностувати в зв'язку з об'єктивними і суб'єктивними труднощами (тривалі періоди відсутності яйцекладки, можлива відсутність серед паразитуючих осіб самок, імовірність технічних помилок). Тому важливо знати клінічну картину даних захворювань, щоб мати можливість призначати обстеження чи ефективну терапію за сукупністю непрямих ознак, навіть не маючи прямих доказів наявності гельмінтозів.

В даний час відомо більш 250 видів гельмінтів, зареєстрованих у людини. Близько 70 видів були виявлені на території України, серед них широко поширених близько 30. Гельмінтози на території України розповсюджені дуже нерівномірно, що обумовлено особливостями екології гельмінтів, різницею в санітарному благоустрої території, та діяльністю органів охорони здоров'я. Найбільше значення в розвитку патології у дітей в нашій країні мають такі гельмінтози, як ентеробіоз, аскаридоз, трихоцефальоз і гіменолепідоз. На ентеробіоз припадає 89%, аскаридоз - 6,8%. Найбільш часто зустрічаються

збудники гельмінтозів, які відносяться до двох типів паразитичних черв'яків: Plathelminthee (плоскі) і Nematelminthee (круглі). Тип плоских черв'яків складається з двох класів: Trematoda (сисуни) і Cestoda (стрічкові). Тип круглих черв'яків представлений єдиним класом Nematoda (власне круглі черв'яки). Відповідно до трьох класів паразитичних черв'яків виділяють три групи хвороб, викликаних ними: нематодози, цестодози, трематодози.

Усі круглі гельмінти (нематоди) мають ряд загальних властивостей:

- схожий цикл розвитку, що включає стадію яйця, 4 стадії личинки і стадію дорослого гельмінта;
- покриття їх щільною непроникливою білковою кутикулою, під якою розміщений розвинутий м'язовий шар, який складається із поздовжніх волокон;
- складна структура органів травлення: ротовий отвір на передньому кінці з розташованими навколо головними сосочками, коротка ротова порожнина, пряма кишка, анус і клоака;
- наявність травневих залоз, що відкриваються в травну порожнину, стравоходу, середньої кишки, де відбувається усмоктування харчових продуктів;
- різностатевість усіх нематод;
- розташування на задньому кінці тіла самців біля клоаки допоміжних статевих органів: спікули, рульок, статевих сосочків, парувальної статевої бурси;
- більшість паразитичних нематодів розвиваються без проміжного хазяїна, тобто є геогельмінтами (аскарида, волосоглав, анкілостома) і тільки деякі види нематод (філярії) відносяться до біогельмінтів, розвиваються зі зміною хазяїна.

У групу нематодозів входять ентеробіоз, аскаридоз, трихінельоз, дракункульоз, токсокароз, стронгілоїдоз, вухереріоз, бругіоз, лоаз, трихоцефальоз, онхоцеркоз.

Загальними властивостями характерними для цестод є:

- відсутність шлунка (харчуються через покрити, можна сказати «усіма фібрами душі»);
- структура тіла: головка (сколекс), шийка і гермафродитні членики (проглотики);
- стрічкоподібне, плоске, розчленоване тіло (стробіла);
- величезна плідність (деякі види здатні продукувати до 600 млн. яєць на рік);
- довжина цестод варіює від долі міліметра до 30 метрів;
- цикл розвитку цестод відбувається зі зміною хазяїна, тобто вони відносяться до пероральних біогельмінтів.

Наукова назва трематодоз (сисуни) – приховує їхню сутність.

Загальні властивості трематод:

- листоподібна чи ланцетоподібна форма тіла;
- відсутність члеників;

- наявність примітивної травної системи;
- тіло покрите кутикулою;
- у багатьох видів є ще і шипики;
- кутикула разом із глибже розташованою периферичною мускулатурою складається із зовнішнього кільцевого і внутрішнього подовжнього шарів м'язів і утворює шкірно-м'язовий мішок;
- у більшості трематод, що паразитують у людини, є дві присоски: ротова – на передньому кінці тіла, черевна – на черевній поверхні тіла, яка трохи виступає дозад від ротової присоски;
- ротова присоска виконує також функцію ануса;
- примітивна нервова система і відсутність органів почуття;
- добре розвинута статева система;
- розміри рідко досягають більше 1,5 м;
- усі сисуни, що паразитують у людини, за винятком представників сімейства Schistosomatidae – гермафродити;
- цикл розвитку складний і відбувається при участі проміжного хазяїна, яким найчастіше є той чи інший вид молюска;
- трематоди також відносяться до біогельмінтів.

#### Шляхи ураження гельмінтами.

За способом проникнення в організм людини виділяють гельмінтози з пероральним, перкутантним, трансмісивним способами передачі.

- Гельмінтози з пероральним способом передачі:

аскаридоз - ягоди, овочі, руки, вода;

альвеококоз - ягоди й інші елементи неживої природи, забруднені калом лисиць, песців, собак інш.;

гіменолепідоз - руки, овочі, фрукти, вода;

дифілоботріоз - прісноводні риби – щука, судак, налим;

клонорхоз - риба сімейства коропових;

метагоніmoz - риба;

нанофіетоз - риба;

опісторхоз - риба сімейства коропових;

парагоніmoz - прісноводні раки, краби;

теніоз - м'ясо м'ясоїдних, забруднені яйцями предмети;

трихінельоз - м'ясо м'ясоїдних зі спіралеподібними личинками;

трихоцефальоз - м'ясо м'ясоїдних зі спіралеподібними личинками;

фасціолопсидоз - водні рослини;

фасціольоз - водні рослини;

ентеробіоз - руки, іграшки, предмети побуту, забруднені харчові продукти;

ехінококоз - ягоди й інші елементи неживої природи, забруднені калом лисиць, песців, собак та інш.

- Гельмінтози з перкутантним способом передачі:

анкілостомідоз – ґрунт;  
стронгілоїдоз – ґрунт;  
шистомоз кишковий – вода;  
шистомоз сечостатевий – вода;  
шистомоз японський - вода.

При контактному способі зараження яйця і личинки виділяються з фекаліями і дозрівають на шкірі й одязі інвазованого. Через шкіру також можуть проникати личинки гельмінтів, що знаходяться у воді і ґрунті.

- Гельмінтози з трансмісивним способом передачі:

бругіоз – комарі;  
вухереріоз – комарі;  
дипеталонематоз - комарі і мокриці;  
лоаоз - комарі, гедзі;  
мансонельоз – мокриці;  
онхоцеркоз - мошки.

Комахи найчастіше є проміжними хазяїнами гельмінтів і можуть бути причиною зараження людини.

Людина може бути як остаточним, так і проміжним хазяїном гельмінтів. Існування деяких видів гельмінтів неможливо без участі людини як біологічного хазяїна. Викликані ними інвазії називаються антропонозами (ентеробіоз, аскаридоз, анкілостомадоз, трихоцефальоз, гіменолепідоз). При гельмінтозонозах роль людини як біологічного хазяїна може бути різною. Іноді людина заражається випадково і в передачі збудника участі не бере. В інших випадках - інвазується цілком закономірно, паразит завершує в її організмі певну стадію розвитку. Таким чином, людина бере активну участь у передачі збудника гельмінтозоноза поряд з основним хазяїном (трихінельоз, ехінококоз, токсокароз, теніози, опісторхоз, дифілоботріоз, стронгілоїдоз).

Гельмінтози, що поширюються серед диких тварин незалежно від людини, називаються природно-осередковими. До них відносять альвеококоз, трихінельоз. Проте ці гельмінти можуть проникати в оточення людини. Вогнища трихінельозу, наприклад, формуються у людей там, де трихінельози циркулюють серед тварин (свині, собаки, кішки) і будинкових гризунів. При зараженні людини гельмінтами тварин у більшості випадків розвитку личинок до статевозрілої стадії не відбувається. За поводженням пропагативних стадій у зовнішньому стосовно людини середовищі (особливостями свого біологічного розвитку і шляхів поширення) паразитичні хробаки підрозділяються на три групи: біогельмінти, геогельмінти і контагіозні гельмінти.

Збудники, що відносяться до групи геогельмінтів, характеризуються прямим циклом розвитку, без проміжних хазяїв. Незрілі яйця, залишивши організм людини, повинні пройти певну частину циклу розвитку (до інвазивної

стадії) у якому-небудь неживому субстраті, як правило в ґрунті. Досягнувши інвазивної (заразної) стадії, паразити потрапляють в організм людини різними шляхами. Роль механічних переносників відіграють тварини (вони не потрібні для розвитку гельмінтів). Геогельмінтами люди заражаються переважно при проковтуванні зрілих яєць з їжею (забруднені овочі, фрукти). Так відбувається, наприклад, зараження аскаридозом, трихоцефальозом. Одним зі шляхів зараження ентеробіозом є забруднення яйцями гостриць рук при розчісах перианальної ділянки унаслідок сверблячки, а також поширення яєць з пилом.

Найбільш складний цикл розвитку у біогельмінтів. Їх збудники, залишивши організм людини, повинні пройти певну частину циклу розвитку в іншому хазяїні (кліщі, молюски). І лише після цього вони здатні інвазувати (заразити) людину. Безпосереднє зараження від хворої дитини в цій ситуації неможливе, тому що гельмінт попадає в організм здорового на іншій стадії розвитку, що принципово відрізняється від тієї, на якій він виділювався з організму хворого. Хазяїна, в організмі якого формуються личинки, називають проміжним, а носія статевозрілих форм – остаточним. У багатьох видів біогельмінтів личинковий розвиток зв'язаний зі зміною двох проміжних хазяїв. Виділяють також ксеноорганізми – хазяїв, в організмі яких паразити перебувають в іншій стадії розвитку, ніж в організмі людини, а також ізоорганізми, коли гельмінт паразитує в тій же стадії, що й у людини. До біогельмінтів належать усі сисуни, стрічкові черв'яки і деякі види круглих.

Для контагіозних гельмінтозів характерне виділення зрілих (перших) чи майже зрілих (других) яєць, що безпосередньо заразні для людини. Механізм їхньої передачі нагадує механізм передачі бактеріальних і вірусних інфекцій. Людина заражається через предмети побуту і брудні руки, що виконують роль факторів передачі. Відомі всього два представники цієї групи – гіменолепідоз і ентеробіоз, весь життєвий цикл яких проходить в організмі людини.

В залежності від біологічних особливостей паразита, від місця його проживання, гельмінтози розподіляються на просвітні і тканинні. При просвітних гельмінтозах місце знаходження гельмінтів обмежено кишечником (нематодози, цестодози) чи жовчовивідними шляхами (опісторхоз, клонорхоз). При тканинних гельмінтозах личинки і/чи дорослі особи гельмінтів проникнувши через рот чи шкіру, мігрують по органах і тканинах, кровоносному/ лімфатичному руслу. До цієї групи відносяться тропічні гельмінтози - трематодозами (шистосомоз, фасцилопсидоз, інш.).

Протягом життя гельмінт проходить ряд послідовних стадій (частіше яйце – личинка – доросла особа), що називають циклом розвитку. Для аскарид характерні 6 стадій: незріле яйце (кишечник, ґрунт), зріле яйце (ґрунт), личинка І стадії (кишечник), личинка, що дозріває (кров), зріла личинка (легені), доросла особа (кишечник). Гельмінт проникає в організм людини на одній стадії розвитку, а залишає його на іншій, що часто обумовлює практично



неконтагіозність хворого. Тривалість життя аскарид – до 1,5 років, цистицерка – до 10 років, шистосоми Менсона – до 25 років, клонорха – до 40 років. Загальною властивістю гельмінтів є величезна плідність. Так, самка аскариди здатна відкласти до 300 тис. яєць на добу, волосоглава – до 3 тис.

Процес взаємодії організму дитини з гельмінтом залежить від багатьох факторів, основними серед яких є опірність організму і біологічні властивості паразита. Личинки і яйця гельмінтів можуть загинути уже в роті, під дією ферментів і неспецифічних факторів захисту. Наступним бар'єром на шляху паразитів є агресивне кисле середовище шлунка і місцевий імунітет кишечника. В ослабленому організмі всі ці перешкоди можуть не спрацювати. Тоді глисти попадають до кишечника і розвиваються в статевозрілій особі.

Гельмінтози є, насамперед, дитячою проблемою також і тому, що у дитини захисні бар'єри ще не сформувалися, а рівень кислотності шлунка, активність неспецифічних факторів захисту значно менші, ніж у дорослого.

В патогенезі гельмінтозів виділяють гостру (перші тижні після інвазії) і хронічну (тривалістю від декількох місяців до багатьох років) фази. В гострій фазі патологічні зміни обумовлені загальною алергічною реакцією на антигени і продукти обміну мігруючих личинок, паразитів ранніх стадій. Для цього періоду характерна однотиповість клінічних проявів незалежно від виду збудника і шляхів міграції личинок. Характерні: лихоманка, висип на шкірі, збільшення лімфовузлів, міалгія, артралгія, легеневий або кишковий синдроми, гепатоспленомегалія, еозинофілія. Поряд з цим, є і специфічні ознаки. Так при трихинельозі в типових випадках з перших днів хвороби спостерігаються лихоманка, біль м'язів, набряк повік та обличчя; при трематодозах печінки (опісторхоз, фасціольоз) частіше виражені жовтяниця, збільшення печінки і селезінки; при аскаридозі – легеневий і абдомінальний синдроми.

В хронічній фазі характер патологічних проявів у значній мірі визначається локалізацією збудника, особливостями харчування, іноді інтенсивністю інвазії. Переважають симптоми і синдроми, що відбивають порушення функції органа чи системи, у якій паразитує збудник, або які є слідством його патогенних факторів.

Патогенний вплив багатьох видів гельмінтів обумовлений механічною травмуючою дією на тканини в місцях фіксації (стрічкові черв'яки, сисуни), міграцією, паразитуванням, стисненням життєво важливих органів (ехінококова кіста в печінці, цистицеркоз мозку і т.п.). Десятиметровий широкий стрічковий гельмінт не міг би затриматися розкинувшись уздовж усього кишечника людини, середня довжина якого складає 7,5 м, для цієї мети є пристосування (присоски, гачки). Механічний вплив у цьому випадку виявляється кровотечею, подразненням нервових закінчень, а в запущених випадках – розвитком некрозу кишки. Подразнення нервових закінчень, токсичний вплив на них продуктів життєдіяльності гельмінтів часом стає причиною непрохідності кишечника.

Скупчення аскарид також може стати причиною механічної непрохідності. Існує ряд гельмінтів, місцем знаходження яких є не кишечник, а інші органи. Деякі паразити настільки успішно приживаються у жовчовивідних шляхах, що іноді цілком блокують відтік жовчі, тоді пацієнти нерідко попадають або в інфекційний стаціонар з діагнозом «гепатит», або в хірургічний з підозрою на «жовчно-кам'яну хворобу». Ехінокок, крім печінки, може розвиватися й у головному мозку, тоді симулює прояви пухлини мозку, порушує його кровопостачання з наступним розвитком атрофії кори. Крововилив в легені і кровохаркання з'являються після розривів капілярів, що виникають у місцях перфорації личинками гельмінтів. Для шистосом постійним місцем знаходження є венозні сплетіння, що не виключає появу кровотечі. Токсокари, потрапляючи в сітківку ока, можуть бути причиною розвитку сліпоти.

До патологічного впливу гельмінтів на організм хазяїна відноситься також конкуренція за живильні речовини. При цьому відбуваються зміни обмінних процесів в організмі через поглинання гельмінтами метаболічно важливих живильних речовин, порушення нейрогуморальної регуляції і процесів усмоктування їжі в кишечнику. Такі паразити як анкілостоми здатні ссати кров зі стінки кишечника і при тривалому перебуванні в організмі хазяїна викликати виражену анемію. Інші гельмінти поглинають значну кількість вітамінів (зокрема, В<sub>12</sub>, А і С), мікроелементів і цукру (анкілостомідози, діфілоботріоз, трихоцефальоз, шистосомози).

Наступна група впливу гельмінтів – токсично-алергічні прояви. Дані реакції є результатом взаємодії різних стадій розвитку гельмінтів з факторами захисту. Деякі гельмінти в процесі своєї життєдіяльності виділяють особливі речовини (токсоїди), які є сильною отрутою. Всмоктуючись в кров, токсоеди разносяться по організму й уражають такі тканини, як нервова і м'язова. Значна частина паразитів є джерелом токсоедів уже після своєї загибелі, коли отруйні речовини виділяються в результаті руйнації збудника. Саме тому недостатньо вбити гельмінтів, їх потрібно також негайно вивести. Алергічний компонент впливу паразитів часто зв'язаний з міграцією личинкових стадій збудників в організмі людини, що можна простежити на прикладі аскаридозу. Зі зрілих яєць аскарид, проковтнутих людиною, у тонкій кишці виходять личинки, проникають в її стінку і потрапляють у кровоносні капіляри, потім з током крові мігрують у печінку і легені. У стінці кишечника, утворюються інфільтрати. Крім кишечника, печінки і легень личинок аскарид знаходили в головному мозку, очах й інших органах. Вони інтенсивно харчуються сироваткою крові й еритроцитами. У легенях личинки активно просуваються по дрібних і великих бронхах до ротоглотки, де відбувається їхнє заковтування з мокротинням. Токсико-алергічні реакції також спостерігаються під час локалізації дорослих аскарид у кишечнику. Описано гранульоми з епітеліоїдних

і гігантських клітин і еозинофілів на очеревені і слизовому шарі матки, де знаходили яйця, личинки і дорослих аскарид.

Клінічні прояви гельмінтозів обумовлені також реалізацією імунологічних і імунопатологічних механізмів (формування аутоантитіл, імуносупресія). Характер імунної відповіді багато в чому визначається морфологічними і біологічними особливостями гельмінтів (антигенний склад, розмір гельмінта, певна циклічність розвитку). Імунітет при гельмінтозах відрізняється слабкою напруженістю і низькою специфічністю, що обумовлено однократністю зараження, коротким терміном дії паразитів, відсутністю у більшості гельмінтів здатності до розмноження в тілі хазяїна. У специфічному імунітеті беруть участь циркулюючі антитіла класів IgG, IgM, IgE і в меншому ступеню IgA. Особливо підвищується рівень IgE. Дія антитіл опосередкована через обсонізацію фагоцитів і активацію комплементу. Визначальне значення в механізмі специфічного захисту організму від гельмінтів грає антитіло-опосередкована і комплемент-залежна цитотоксичність. Антитіла (IgE і IgG2a) специфічно взаємодіють з антигенами поверхні паразита, а завдяки Fc-фрагментам викликають адгезію клітин-кілерів, макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, що мають на своїй поверхні Fc-рецептори, ферменти активованих клітин, супероксидний радикал і фосфоліпазу. Вони руйнують паразита, а гістаміназа і фосфоліпаза D нейтралізують аміни гладких клітин, гальмують розвиток алергічних реакцій.

Разом з тим слід зазначити, що, незважаючи на розвиток імунних реакцій гельмінт здатний тривалий час зберігатися в організмі внаслідок наявності антигенів, схожих з антигенами хазяїна, втрати їм рецепторів, що забезпечують розвиток ефекторних імунних механізмів, і сильними імуносупресивними властивостями гельмінта. Усе це веде до хронізації інвазії, створює ризик виникнення інших інфекцій і онкологічних захворювань. Деякі паразити (шистосоми) сорбують на своїй поверхні антигени хазяїна і тим самим уникають дії захисних імунних пошкоджуючих реакцій. Таким чином, придбаний антиінфекційний імунітет відрізняється великим різномаяттям проявів, що може бути обумовлене як підвищеним поліморфізмом біологічних властивостей і антигенного складу збудника, так і механізмами розвитку самого імунітету, а також постійним "приспосовуванням" збудника, що спрямоване на те, щоб уникнути впливу численних факторів імунологічного захисту хазяїна.

Два основних механізми, що є унікальними для захисту від гельмінтозів це цитотоксична дія еозинофілів і активність антитіл класу IgE. Еозинофілія і збільшення рівня загального IgE – найбільш чіткі неспецифічні критерії паразитарного захворювання. Високий рівень еозинофілів звичайно супроводжує тканеву стадію життєвого циклу гельмінтів, знижуючи при переході паразита до зрілого у просвітній стадії (аскаридоз, дифілоботріоз і т.д.) чи після осумкування (ехінококоз).

Доведено роль гельмінтів як переносників бактеріальних інфекцій. Так, гостриці, порушуючи цілісність тканини кишечника, відкривають доступ хвороботворним мікроорганізмам для проникнення вглиб ушкоджених тканин і розвитку ускладнень гнійного характеру (абсцеси, холангіти, панкреатити, ін.). Гостриці можуть сприяти захворюванню апендицитом, ентероколітом тощо.

Відомо, що кишкові гельмінти змінюють хімізм у просвіті шлунково-кишкового тракту, що може приводити до порушення складу нормальної кишкової мікрофлори. Тому часто дисбактеріоз кишечника супроводжує глистні інвазії, обтяжуючи клінічну картину цих станів функціональними порушеннями з боку ШКТ. Особливо цікавий вплив гельмінтів на рівень нормальної кишкової палички, тому що між цією аеробною бактерією і гельмінтами йде конкуренція за кисень. У зв'язку з цим було запропоновано пов'язувати зниження в складі аутофлори ШКТ кишкової палички з нормальною ферментативною активністю в поєднанні з деякими клінічними проявами непрямою ознакою наявності в кишечнику гельмінтів.

Багато видів гельмінтів здатні формувати новоутворення і доброякісного, і злоякісного характеру. Нерідко папіломи і карциноматозні розрощення в сечовому міхурі і прямій кишці формуються при шистоматозі. Відомі випадки утворення пухлин гострицями і волосоглавом, формування рака печінки у хворих з опісторхозом. Більшість глистних інвазій «ховається» за одним чи кількома неспецифічними симптомами, такими як загальна слабкість, алергія, шкірна сверблячка, випадіння волосся, ламкість нігтів, нервозність, порушення сну, біль в животі, метеоризм, розлади стулу, стійкий дисбактеріоз, головний біль, нудота і зниження апетиту, підвищення чи зниження маси тіла, зниження рівня гемоглобіну. Перераховані ознаки можна об'єднати в синдроми загального і механічного впливу на організм.

#### Загальний вплив паразитів на організм:

- ознаки хронічної інтоксикації, - імунні дисфункції, - алергізація організму, - диспептичні розлади, - легеневий синдром (від катару до пневмонії), - лімфоаденопатія, - міалгія, - залізодефіцитна анемія, - канцерогенез (рак товстого кишечника при кишковому шистосомозі).

#### Механічний вплив паразитів на організм:

- закупорка жовчних протоків і протоку підшлункової залози, - абсцес (гнійне вогнище) печінки і підшлункової залози, - кишкова непрохідність, - апендицит, - перфорація кишечника, - перитоніт.

Неспецифічність симптоматики при недостатній компетентності чи неувважності лікаря обумовлюють досить часте списування клінічних проявів хвороби на рахунок інших уявлених патологій, а зниження імунітету часто пояснюють наслідками чорнобильської катастрофи. Для гельмінтозів характерний порівняно повільний розвиток хвороби за рахунок кумулятивного накопичувального ефекту, хронічний, часто латентний перебіг, нерідко з

тривалою компенсацією. У дітей іноді роками лікують наслідки гельмінтозів, не підозрюючи про справжню причину їхніх страждань.

Для більшості гельмінтозів характерна наявність двох фаз у розвитку клінічних проявів. Перша (гостра) фаза зв'язана з личинковими стадіями гельмінтів, що розвиваються. Вона відносно нетривала за часом і визначається терміном циркуляції від влучення в макроорганізм «до переїзду на постійне місце проживання». Оскільки мігрують ті форми паразитів, що недостатньо пристосовані до існування в органах і тканинах, то на своєму шляху вони завдають як механічний, так і токсико-алергічний вплив. У зв'язку зі спільністю патогенезу різні гельмінтози в гострій фазі мають схожі клінічні прояви: лихоманка, висипка, лімфоаденопатія, міалгія, легеневий і абдомінальний синдроми. Характерні прояви загальноалергічних реакцій: лихоманка, рецидивуючий сверблячий висип на шкірі (частіше за типом кропивниці), набряки (від локальних до генералізованих), збільшення лімфатичних вузлів, міалгія, артралгія. Сверблячий висип на шкірі в наш час, з огляду на екологію і «парфюм», зустрічаються в практиці лікарів регулярно. На цьому тлі нерідко розвивається легеневий синдром (від незначних катаральних явищ до астмоїдних станів, пневмонії і плевриту).

Личинкова стадія аскаридозу і стронгілоїдозу (при міграції через легені) виявляється картиною запалення легень: кашель, кровохаркання, що нерідко змушують звертатися за медичною допомогою з підозрою на пневмонію. Якщо такому пацієнту виконати рентгенологічне дослідження легень, то можна знайти так звані «літучі еозинофільні інфільтрати» – ділянки ущільнення тканини, що виникають і безслідно зникають у різних відділах легень. Вони являють собою скупчення еозинофілів. Так як гельмінти частіше за все обживають кишечник, саме з нього починаються багаточисленні проблеми. Зменшується чи підсилюється апетит, порушується робота кишечника, він не в змозі всмоктувати вітаміни. Може з'явитися дисбактеріоз (біль у животі, проноси, закрепи, нудота, блювання). Міграція збудників через печінку і відповідні реакції імунної системи, які розвиваються, приводять до збільшення розмірів печінки та селезінки, а також лімфатичних вузлів. Ураження гепатобіліарної системи відбувається переважно при трематодозах (опісторхоз, клонорхоз, фасціольоз, кишковий та японський шистосомози).

Одне з найбільш частих і показових явищ алергізації – збільшення, іноді значне, кількості еозинофілів у периферичній крові. Біохімічними методами можуть бути виявлені зниження кількості загального білка в крові і зміна його складу, значне підвищення імуноглобулінів, особливо класу Е.

Найбільш загальні явища тривалої інтоксикації (ознаки можливого хронічного перебігу гельмінтозу): слабкість, млявість, зниження працездатності, апетиту, втрата інтересу до життя, схуднення, анемія. Періодично відзначається невелике (не вище 38<sup>0</sup>С) підвищення температури тіла, можуть спостерігатися

розлади стулу, неприємні відчуття, тяжкість в правому підребер'ї, непереносимість яких-небудь харчових продуктів. Симптоми захворювання виявляються тоді, коли число гельмінтів перевищить визначений для кожного виду рівень. Деякі клінічні прояви паразитарних хвороб органів травлення в початкових стадіях хвороби можуть проявитися неспецифічною неврологічною симптоматикою (підвищена слабкість, стомлюваність, дратівливість, поганий сон). І тільки надалі, у міру збільшення тривалості хвороби, розвиваються симптоми, що свідчать про захворювання органів травлення: зниження апетиту, нудота, біль в животі, нестійкий стул.

Ознаки хронічної інтоксикації спостерігаються при банальному декомпенсованому хронічному тонзиліті, а анемія може бути різного походження. Тому в схожій ситуації для виключення глистної інвазії не зайвим буде провести специфічне обстеження. Вплив паразитів на організм людини дуже багатогранний і нерідко може бути основною причиною серйозних ускладнень, які іноді є першими клінічними проявами захворювання. Можуть бути наступні ускладнення:

- абсцес печінки і підшлункової залози, - кишкова непрохідність, - перфорація кишечника, - закупорка жовчних протоків і протоку підшлункової залози, - залізодефіцитна анемія, - канцерогенез (рак товстого кишечника при кишковому шистосомозі, первинний рак печінки при опісторхозі).

При міграції гельмінтів в інші органи створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції з розвитком ускладнень гнійного характеру. У зв'язку з ушкодженням стінок лімфатичних судин при вухереріозі мікроби попадають в навколишні тканини і у кров, що може привести до розвитку сепсису. У крові таких хворих часто виявляється гемолітичний стрептокок. До ускладнення дракункульоза можна віднести приєднання бактеріальної флори з розвитком нагноєння шкіри і підшкірної клітковини, запалення суглобів. В результаті приєднання бактеріальної інфекції виникають гнійний холангіт (опісторхоз), множинні абсцеси печінки (ехінококоз) і гнійне запалення геніталій (загиблі мікрофілярії), що у свою чергу може ускладнитися перитонітом, гнійним плевритом, сепсисом, абсцесами в черевній порожнині. Нагноєння кісти при загибелі ехінокока супроводжується посиленням болю, лихоманкою, гіперлейкоцитозом. Можливе розкриття кісти в черевну і плевральну порожнину з розвитком перитоніту, плевриту.

Здавлювання жовчних протоків може привести до механічної жовтяниці, цирозу та амілоїдозу. Розрив кістозно розширених жовчних протоків з наступним розвитком жовчного перитоніту, гострого панкреатиту, первинного раку печінки є найбільш грізним ускладненням опісторхозу, ехінококозу. Розрив кісти може бути спровокований ударом, підняттям важких предметів, грубою пальпацією і супроводжується різким болем і проявами алергійної реакції різного ступеня виразності, аж до розвитку анафілактичного шоку.

Непрохідність кишечника, як найбільш часте ускладнення аскаридозу, обумовлена закриттям просвіту кишечника клубком з глистів чи як наслідок порушення нервово-м'язової регуляції тонуусу кишки. При пальпації живота у хворих з подібними ускладненнями вдається відчути округлу, м'якої консистенції пухлину – клубок аскарид, який може локалізуватися в будь-якому відділі кишечника. У деяких випадках при тонкій черевній стінці можна пропальпувати тіла окремих гельмінтів у просвіті кишки.

Тяжким ускладненням є проникнення гельмінтів у жовчні протоки і жовчний мухір. У цих випадках виникає сильний біль, що не знімається навіть наркотичними анальгетиками. На тлі цих нападів часто буває блювання і з блювотними масами іноді виділяються гельмінти. У випадках холангіогепатиту і механічної закупорки гельмінтами загальної жовчної протоки виникає жовтяниця. Температура при розвитку ускладнень може бути септичного характеру з ознобами. Розрив жовчних протоків спонукає розвиток жовчного перитоніту, потраплення їх у червоподібний відросток стає причиною апендициту, апендикулярних кольок без запальних проявів. Проникнення гельмінтів у протоки підшлункової залози викликає гострий панкреатит. При здавленні судин портальної системи виникають ознаки портальної гіпертензії. Ехінококоз легень може ускладнюватися повторними легневими кровотечами, гострою серцево-судинною недостатністю. Тяжкими очними ускладненнями онхоцеркозу є катаракта, глаукома, хоріоретиніт і атрофія зорового нерва.

У деяких випадках гельмінти, піднімаючись по травному тракту, досягають глотки і вже звідси заповзають у дихальні шляхи, що стає причиною смерті від асфіксії. У рідких випадках гельмінти виявляються в сечово-статевих органах, слюзно-носовому каналі, євстахієвій трубці, середнім вусі, зовнішньому слуховому проході, припирковій клітковині. Інвазія гельмінтами обтяжує перебіг інфекційних і неінфекційних захворювань, порушує імуногенез при інфекційних захворюваннях.

При тяжкому трихінельозі на 1-2-му тижні розвиваються ускладнення у вигляді виразково-некротичного ураження шлунка і тонкого кишечника з наступною перфорацією і кровотечею. На 3-4-му тижні може бути міокардит, пневмоніт, морфологічною основою яких є розповсюджені васкуліти алергійного характеру. Міокардит супроводжується тахікардією, зниженням АТ, нападами аритмії, може виникнути гостра серцево-судинна недостатність, але частіше вона настає поступово. Пневмоніт виявляється вираженою задишкою, ціанозом, болючим кашлем з незначним виділенням слизуватого мокротиння, іноді з астматичним синдромом. Для пневмонії характерне дифузне посилення судинного малюнка, ураження плеври. Ці ускладнення можуть стати причиною смерті. Третьою за частотою причиною смерті є ураження ЦНС (менінгоенцефаліт чи енцефаломієліт). Встановлено, що метаболіти мігруючих личинок аскарид мають мутагенний вплив, який

виявляється в збільшенні числа полі- і нормохроматофільних еритроцитів з мікроядрами, а також гіпо-, гіперплоїдних і аберантних клітин у кістковому мозку інвазованих мишей. Статевозрілі особи викликають збільшення числа аберантних клітин у крові людини.

Діагностика. Остаточний діагноз гельмінтозу встановлюють при виявленні збудника чи його серологічного маркера. Епідеміологічний анамнез, клінічні прояви і дані параклінічних досліджень дозволяють лише запідозрити гельмінтоз. Епідеміологічний анамнез припускає з'ясування професійних, побутових умов, харчового режиму і його особливостей, виявлення джерела інвазії і механізму передачі. Клінічні прояви гельмінтозів у більшості випадків неспецифічні, слабо виражені, залежать від фази захворювання і мають діагностичну значимість тільки при масивній інвазії.

Лабораторні дослідження в діагностиці гельмінтозів є ведучими. Це макро- і мікроскопічні дослідження фекалій, біологічних рідин (мокротиння, кров, сеча, носовий слиз, піхвові виділення, ін.) і тканин організму. У випадку призначення комплексу обстежень з метою виявлення інвазії гельмінтів завжди варто пам'ятати, що локалізація гельмінта і період захворювання визначають обсяг обстеження. Так, імунологічні методи (РА, РНГА,) інформативні тільки в період міграційної стадії. Крім того, одноразове дослідження фекалій на наявність кишкових гельмінтів не завжди досить інформативне, його необхідно повторювати не менше 3-4 разів. Так, обстеження на ентеробіоз доцільно проводити 3 і більш рази з інтервалом 3-5 днів.

Копрологічне дослідження буває макроскопічним (огляд за допомогою лупи, на темному тлі видні світлі гельмінти чи їх фрагменти) і мікроскопічним (кількісні і якісні для виявлення яєць і личинок гельмінтів). Це важливий метод специфічної діагностики паразитарних інвазій. Застосовують різні засоби і прийоми, що збільшують можливості мікроскопії: метод обстеження або спливання яєць, якісний метод Като в діагностиці аскаридозу, теніаринхозу, трематодозів, а також спеціальні методи (Бермана - міграції личинок до тепла для виявлення анкілостоматозу, стронгілоїдозу; Харада і Морі - культивування личинок на фільтрувальному папері). При дослідженні калу на яйця глистів чи на цисти беруть порції фекалій не менше 50 г з різних місць і доставляють у лабораторію протягом 1 доби в скляному посуді. Для збереження яєць у фекаліях їх фіксують консервантами (наприклад, сумішшю нітрату натрію, розчину Люголя, формаліну і гліцерину).

Мікроскопічне дослідження мокротиння, носового слизу, піхвових виділень, ректального і періанального слизу застосовується для виявлення гостриць, ціп'яків, личинок гельмінтів. Мікроскопічне дослідження дуоденального вмісту, жовчі проводиться з метою виявлення яєць гельмінтів, що паразитують у печінці (фасціол, анкілостом, опісторхів, клонорхів та ін.). Мікроскопічне дослідження періанального зіскрібу використовують для



визначення обсіменіння шкіри при ентеробіозі і теніаринхозі. Матеріал одержують за допомогою спеціального скла, липучої стрічки й ін.

Дослідження мазка і товстої краплі крові застосовують для визначення мікрофілярій при філяріозі. Дослідження сечі має значення при визначенні сечостатевого шистосомозу. Дослідженням біоптатів м'язів (як правило, дельтоподібного) користуються при підозрі на трихінельоз.

Клінічне дослідження крові на виявлення еозинофілії дає можливість запідозрити гельмінтоз. Інші причини еозинофілії - алергійні, аутоімунні і злоякісні захворювання. Однак при ентеробіозі загальний аналіз крові часто без особливостей, а помірна еозинофілія може розвинутиися при інтенсивній і/чи тривалій інвазії. Серологічна діагностика проводиться з антигенами, приготовленими з відповідних видів гельмінтів (РНГА, РЗК, реакції кільцепреципітації, латекс-аглютинації й ін.). У діагностиці трихінельозу, ехінококозу, альвеококозу, цистицеркозу, аскаридозу, токсокарозу використовується реакція кільцепреципітації (позитивні титри від 1:2000 до 1:16000), а також мікропреципітації (діагностика трихінельозу і личинкової стадії аскаридозу - реакція позитивна на 5-10 день після зараження і найбільше різко позитивна між 20 і 40 днями зараження у 90-95% хворих). При цих же захворюваннях, а також при шистосомозі застосовуються реакція латекс-аглютинації (РЛА) - діагностичний титр 1:8, РНГА і її модифікація бувають позитивними навіть при дуже маленьких ехінококових кістах (0,5 см).

На сьогодні гельмінтози є одними з погано діагностованих захворювань. Хочеться відзначити недосконалість відомих методів діагностики гельмінтних інвазій, таких як метод товстого мазка фекалій за Като, метод формалін-ефірного осадження, періанальний зіскрібок, імуноферментний аналіз сироватки крові на інвазії/інфекції, мікроскопія міхурової і печінкової жовчі, що мають ряд певних недоліків, зв'язаних як з особливостями розвитку паразита, так і зі станом макроорганізму і його реактивністю. Наприклад, періодичність яйцекладки самками гостриць визначає неінформативність періанального зіскрібка при 1-2-разовому обстеження; періоди позитивної фази при лямбліозі, коли лямблії масивно виділяються в дуоденальний вміст, змінюються негативною фазою, що триває від 2-3 діб до 2-3 тижнів, коли паразити не будуть знайдені шляхом мікроскопії дуоденального вмісту і жовчі (порцій А, Б, і С) і в пробах фекалій; проходячи складний цикл розвитку від яйця до дорослого стану, гельмінти змінюють свій антигенний склад. Антитіла в організмі хазяїна виробляються в основному у відповідь на надходження екскретів і секретів гельмінта, тоді як в імунодіагностичних реакціях використовуються соматичні антитіла. Неспецифічна сенсibiliзація організму, спільність деяких антигенів трематод, найпростіших і людини створюють високу питому вагу псевдопозитивних серологічних реакцій у титрах нижче

вірогідно діагностичних. Таким чином, ІФА на гельмінти є високочутливим методом, але низькоспецифічним.

Санітарно-гельмінтологічні методи дослідження дозволяють визначити зараженість навколишнього середовища яйцями і личинками гельмінтів (грунт і вода відкритих водойм, овочі, ягоди, зелень в індивідуальних садибах, на ринках, харчоблоках, лікарнях і т.д.; осад стічних вод з відстійників, ставків-нагромаджувачів; пил і змиви з предметів побуту, рук працівників їдалень, магазинів, дитячих закладів і ін.).

Інвазивні і неінвазивні лабораторно-інструментальні методи дослідження усе ширше застосовуються в останні роки. Це ендоскопія з прицільною біопсією і морфологічним дослідженням, УЗД, комп'ютерна томографія, рентгенографія, сцинтиграфія, цитоморфологія й ін. Вони дозволяють точніше визначати топіку, характер поразок, а часом установити збудника.

Загальні принципи лікування глистних інвазій полягають у наступному:

1. Лікування повинне бути строго індивідуальним. Профілактичний прийом антигельмінтних препаратів, як і прийом їх без встановлення виду гельмінта неприпустимі.

2. Терапія повинна бути комплексною. Необхідно не тільки знищити паразитів, але і нівелювати наслідки їх діяльності (алергізацію, анемію, дискінезію жовчовивідних шляхів і т.д.).

3. Лікування повинне бути контрольованим. Недостатньо прийняти пачку празиквантелу, щоб почувати себе в безпеці. Необхідно контролювати результати лікування паразитологічними методами.

Лікування тяжких і середньотяжких форм гельмінтозів проводиться в стаціонарних умовах, тому що хворі мають потребу в комплексному обстеженні і лікуванні, включаючи й оперативні втручання. Хворі не являють загрозу для навколишніх, тому їх можна помістити в загальну палату.

Лікування неускладнених форм гельмінтозів здійснюють амбулаторно - у денних стаціонарах, організованих дитячих колективах, у домашніх умовах. При деяких гельмінтозах необхідні обстеження і превентивне лікування всіх членів родини.

Терапія глистних інвазій складається з двох етапів:

1. Етіотропне лікування.

2. Корекція наслідків (дисбактеріоз, коліт, синдром подразненого кишечника, анемія, гіповітаміноз і т.п.) і лікування супутніх захворювань.

Важливе місце займає раціональне збалансоване харчування. Хворим показана дієта (стіл № 4), що забезпечує фізіологічну норму білка з обмеженням жирів і вуглеводів. При порушеннях діяльності кишечника, а також у період призначення деяких антигельмінтних засобів виключають продукти, що містять грубу клітковину, яка підсилює перистальтику і метеоризм. У гострий період хвороби молоко замінюють

на кисломолочні продукти. При стиханні загострення в харчовий раціон поступово вводять білок, жири і вуглеводи. Додають овочі у вареному вигляді (морква, кабачки, гарбуз, картопля), печені яблука. Дають овочеві, фруктові відвари, трав'яні чаї, морси. Обсяг рідини повинен відповідати віковій нормі.

Патогенетична терапія гельмінтозів проводиться антиалергічними препаратами. У гострому періоді основу лікування складають десенсибілізація і дезінтоксикація. Призначення десенсибілізуючої терапії (димедрол, кортикостероїди) перед початком курсу лікування дитразином послабляє або цілком попереджає появу алергійних реакцій.

Глюкокортикоїди застосовують у великих дозах, але короткими курсами і тільки за показаннями: при тяжкому перебігу деяких гельмінтозів (трихінельоз, шистосомози, трематодози печінки), при міокардиті, пневмонії з метою попередження алергійних ускладнень хіміотерапії (онхоцеркоз, лоаоз). Варто враховувати, що при неправильному використанні їх може відбутися генералізація інвазії (стронгілоїдоз) чи перехід гострої фази в довгостроково поточну підгостру (опісторхоз, трихінельоз і ін.).

При розвитку анемії показана її корекція. Вторинне ураження органів травлення вимагає індивідуального призначення антацидних, ферментних, холінолітичних і антисекреторних препаратів, прокінетиків, пробіотиків, ентеросорбентів. При ознаках вторинної інфекції показане призначення антибіотиків. Специфічне лікування і профілактика є основою боротьби з більшістю гельмінтозів людини. Тривалий час як протиглистні засоби в основному застосовували продукти рослинного походження: екстракт чоловічої папороті, цитварний полинь, хеноподієва олія й ін. Призначали моркву, волоські горіхи, лісову полуницю, гранатовий сік, часник, звіробій продірявлений, корінь оману високого, квітки пижми. Морквяний сік чи моркву, терту на дрібну тертку, дітям до 10 років призначали по 1-2 столовій ложці в день; у більш старшому віці - по 1 склянці в день. Сухе листя і незрілі (зелені) подрібнені плоди волоських горіхів, траву звіробою (продірявленого), корінь оману високого чи британського, квітки пижми, листи і ягоди полуниці заливали 1-2 склянками окропу, настоювали протягом 1-2 годин і давали пити по 1 столовій ложці 3 рази в день дітям старше 10 років. Гранатовий сік (з одного граната) уживався натще.

Насіння гарбуза використовується при протипоказаннях до призначення інших препаратів рослинного походження. Дегельмінтизація за допомогою насіння гарбуза вимагає обов'язкового очищення кишечника. Призначають безшлакову дієту, очисні клізми 3 дні підряд, сольове проносне напередодні прийому препарату. Кашку готують з очищеного від шкарлупи насіння (зелену оболонку залишають), двічі пропущених через м'ясорубку (доза для дітей старше 10 років – 200-250 мл, дітям молодшого віку -  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$  цієї кількості) або

роблять відвар зі здрібненого неочищеного насіння (на 100-500 мл води). Приймають одноразово у вигляді кашки чи відвару ранком натще невеликими порціями - кашку протягом 1 год., відвар протягом 20-30 хв. Через 2 год. після прийому насіння дають сольове проносне і через 30 хв. ставлять очисну клізму. Насіння гарбуза можна поєднати з екстрактом чоловічої папороті (у половинній дозі). Насіння гарбуза добре переноситься, дуже рідко викликає блювання. Протипоказання не встановлені.

Останнім часом створені нові синтетичні препарати, що мають високу протиглисну активність і більш безпечні, ніж ті, які вживали раніш. Тактика антигельмінтної терапії вимагає врахування виду гельмінта, стадії хвороби, тривалості інвазії, можливих ускладнень, обумовлених як лікарськими засобами, так і реакцією організму на продукти розпаду гельмінтів.

До протинематодозних засобів відносяться левамізол, карбендацим, пірантел, пірвінію ембонат, беренію гідроксинафтат, тіабендазол (мінтезол), мебендазол (вермокс), медамін, диетилкарбамазин і ін. Ці препарати ефективні у відношенні мігруючих личинок і недостатньо ефективні у відношенні тих форм, що знаходяться в гранулах внутрішніх органів. При трематодозах з метою дегельмінтизації застосовують азинокс, празиквантел, а при їх відсутності хлоксил. У минулому основними засобами для лікування шистосомозів були препарати тривалентної сурми (блювотний камінь, фуадін, антиомалін, астибан), які високотоксичні і вимагають тривалого курсу лікування, тому в даний час практично не використовуються. Препаратів, ефективних при цестодозах, небагато. Здавна застосовували синтетичний препарат никлозамід, а з народних засобів - насіння гарбуза.

Основою виборчого впливу більшості протиглисних засобів є особливості нервової системи гельмінтів, що значно відрізняється від нервової системи хребетних. Мускулатура круглих черв'яків має як гальмові, так і нервово-м'язові синапси, медіаторами яких є ацетилхолін (діє на Н-холінорецептори нервово-м'язових синапсів) і гама-аміномасляна кислота. У той же час, гамкергічні засоби неефективні у відношенні трематод і цестод, оскільки у плоских черв'яків немає відповідних периферичних нейронів.

Основне місце в гельмінтології зайняли похідні амінотіазолу, бензimidазолу: мебендазол, албендазол, діетилкарбамазин, празиквантел і ін. Багато які з них високоефективні при поліінвазіях.

Контроль ефективності лікування. Критерії ефективності лікування: поліпшення загального стану, поступова регресія клінічних симптомів, зниження рівня еозинофілії і титрів специфічних антитіл. Слід зазначити, що клінічний ефект лікування випереджає позитивну динаміку гематологічних і імунологічних змін. У зв'язку з цим поряд з оцінкою клінічних даних контроль ефективності лікування включає і результати як мікроскопічних, так і інструментальних лабораторних досліджень. При багатьох гельмінтозах

враховують зникнення гіпереозинофілії, сприятливу динаміку серологічних реакцій. Вирішальне значення мають ретельне опитування хворих і контрольна копроовоскопія, а при деяких гельмінтозах (ентеробіоз, тенідози, особливо теніаринхоз) і дослідження періанального зіскрібка. Оцінка ефективності проведеної терапії шистосомозів будується на підставі тривалого (протягом декількох міс.) і ретельного клінічного і гельмінтологічного обстеження, тому що можливі рецидиви. Для контролю ефективності терапії використовуються серологічні реакції, що стають негативними через 3 міс. після зникнення глистної інвазії. Контроль проводиться повторно в установлений термін. Наприклад, усі хворі на ехінококоз знаходяться на диспансерному обліку. Після операції 1-2 рази на рік вони проходять обстеження, що включає загальні аналізи крові, сечі, визначення в сироватці крові білірубіну, Алат, Асат, оцінку протейнограми, серологічні дослідження (ІФА чи РНГА), УЗД (комп'ютерна томографія). При відсутності ознак рецидиву і негативних серологічних реакцій протягом 5 років хворі можуть бути зняті з обліку. А при альвеококозі диспансерне спостереження довічне. Усі хворі і реконвалесценти підлягають диспансерному спостереженню з обов'язковим контролем за санацією.

Профілактика гельмінтозів включає комплекс заходів щодо виявлення хворих, їх лікування, забезпечення умов життя, побуту і виробництва, які виключають поширення цих захворювань, охорону й оздоровлення навколишнього середовища від збудників.

Чітке і цілеспрямоване виконання всього перерахованого дозволяє не тільки знизити поширеність гельмінтозів у дітей, але й сподіватися на повну ліквідацію окремих видів збудників. Розрізняють первинну, вторинну і третинну профілактику.

Первинна профілактика гельмінтозів спрямована на попередження захворювання, як правило за рахунок усунення причин, що викликали його. Визначення виду гельмінта завжди, за рідкісним винятком, з призначенням етіотропної і патогенетичної терапії приводить до санації організму дитини.

В основі профілактики трихінельозу, теніаринхозу, теніозу лежить постачання безпечної для здоров'я людини м'ясної продукції, а попередження опісторхозу, клонорхозу, метагонимозу, нанофієтозу, парагонімозу, дифілоботріозів, спарганозу й інших гельмінтозів, що передаються через рибу, ракоподібних, молюсків і плазуючих, базується на гарантії безпеки рибної й іншої відповідної продукції. Профілактика і боротьба з ехінококозом і альвеококозом здійснюється за допомогою заходів, спрямованих на попередження зараження людини, сільськогосподарських тварин, собак, проведення санітарної освіти, регулярного медичного обстеження контингентів ризику (оленьярів, звірівників, мисливців). У профілактиці гельмінтозів, що передаються контактним шляхом (ентеробіоз, гіменолепідоз, а також

стронгілоїдоз), основне значення мають заходи, спрямовані на розрив механізму передачі їх збудників, при цьому варто враховувати, що перші два гельмінтози переважно уражають дітей в організованих колективах, а стронгілоїдоз реєструється у вигляді спалахів у спеціалізованих закладах (у психіатричних і т.п.) і становить небезпеку для хворих зі зниженим імунітетом.

Основою первинної профілактики гельмінтних інвазій залишаються формування і підтримка здорового способу життя. Фактично здоровий спосіб життя закладається до народження дитини. Це - здоров'я батьків, благополуччя родини, рівень культури, матеріальна забезпеченість і т.п. Не підлягає сумніву винятковий за унікальністю і невідтворюваністю взаємозв'язок мати-дитина. Безпосередній контакт між ними і перше прикладання до грудей - це, по суті, і є початок формування життєвого укладу дитини після народження, його виховання, а надалі становлення в суспільстві. Материнське молоко не тільки забезпечує гармонічний розвиток дитини і задовольняє усі фізіологічні потреби, але і захищає його від різних бактеріальних, вірусних, грибкових і інших збудників саме в перші дні, тижні і місяці життя. Величезне значення для здоров'я і профілактики захворювань ШКТ мають організація правильного раціонального харчування і дотримання норм санітарно-епідеміологічного режиму при готуванні їжі. Харчування є основою для попередження захворювань, включаючи гельмінтози, у дитячому віці. Власне кажучи, це і є первинна профілактика, спрямована на запобігання захворювань не тільки ШКТ, але й інших органів і систем. Будь-які кількісно-якісні порушення харчування, будь то дефіцит або надлишок харчових речовин, можуть істотно впливати на стан здоров'я дітей. Велике значення мають вітаміни, антиоксиданти, мінеральні елементи, баластові речовини (харчові волокна). Важливі правильна організація режиму харчування, відсутність великих перерв між прийомами їжі, створення під час їжі спокійної обстановки. Неприпустимими є постійне вживання сухої їжі, квапливість, неправильний підбір харчових продуктів у силу їхньої органолептичної чи живильної несумісності. Найважливіша складова профілактики гельмінтозів - правильна кулінарна обробка всіх харчових продуктів. Завжди варто враховувати ризик зараження гельмінтами при вживанні сирокочених або недостатньо оброблених теплом м'ясних і рибних продуктів. Пам'ятайте, що гарна вобла – це відмінно просолена вобла, а гарна ікра тільки та, що виготовлена на ліцензованому підприємстві. Плероцеркоїд що затаївся в діжці астраханської ікри чи в спинці малосольної прісноводної риби широкого лентеця, будуть щасливі виявитися в кишечнику аматора економії.

У відношенні овочів, зелені, фруктів і ягід також повинні бути передбачені всі запобіжні заходи. Варто обдавати окропом чи щонайменше ретельно мити овочі, зелень, фрукти і ягоди, широко уживані в сирому виді.

Основним заходом боротьби з гельмінтозами і їх попередженням є санітарно-епідеміологічні заходи, що забезпечують якість води, тому що у воді довго зберігаються збудники гельмінтозів. Будь-які незначні відхилення від санітарно-гігієнічних правил, приводять до росту числа інфекційних кишкових захворювань, включаючи гельмінтози. Кожна дитина повинна мати власні постільну білизну, рушники, одяг, предмети особистої гігієни й інші речі повсякденного побуту. Так, профілактика ентеробіозу полягає в дотриманні загальноприйнятих гігієнічних заходів: треба регулярно мити руки з милом (намилювати двічі), підрізати нігті та не гризти їх, не брати пальці в рот, правильно користуватися туалетом, регулярно проводити в квартирі вологе збирання пилу, щоб не відбувалося повторного зараження. Найсуворіший санітарно-гігієнічний рівень недоцільний при його недотриманні всіма членами сім'ї. Особливо варто зупинитися на утриманні домашніх тварин, у першу чергу собак і кішок. Так, собака є хазяїном більш ніж для 150 гельмінтів. Правильний догляд за собаками і кішками містить у собі регулярну дегельмінтизацію і вакцинацію. Необхідне обмеження чисельності бродячих собак, обладнання спеціальних площадок для виходу собак і утримання цих площадок у відповідному гігієнічному стані.

Для кожної дитини повинен бути визначений раціональний режим дня з урахуванням достатньої тривалості сну і перебування на свіжому повітрі для природного забезпечення УФ-випромінюванням. У теплу пору року, починаючи з весни, варто пам'ятати про можливість гельмінтної інвазії через ґрунт, рослини, воду, дикоростучі плоди і ягоди. Ризик такого зараження зростає під час туристичних походів, багатоденних екскурсій, перебування в регіонах, що мають інші кліматогеографічні особливості. Актуальним залишається захист ігрових дитячих площадок, парків, скверів від відвідувань тварин і використання природних факторів санації ґрунту (відкриті сонячні промені). Слід зазначити, що геофагія являє приклад прямого зараження збудниками гельмінтозів без участі яких-небудь інших факторів передачі. При цьому людина (найчастіше діти) заражається значною дозою збудника, що приводить звичайно до розвитку вираженої клінічної картини вісцерального токсокарозу. Варто поліпшити санітарно-освітню роботу серед населення, подавати інформацію про можливі джерела інвазії і шляхи її передачі. Особливої уваги вимагають особи, за родом діяльності контактуючі, із джерелами інвазії (ветеринарні працівники, собаківники, грабарі й інші).

Вторинна профілактика передбачає ранню і своєчасну діагностику гельмінтозів у дітей. Для розпізнавання гельмінтозів застосовуються різні методи дослідження як у хворої дитини, так й у всіх членів родини. У випадку значної контагіозності паразитів під лікарським спостереженням повинні знаходитися однолітки, що контактували з хворою дитиною (дитячий сад, школа), і оточуючі її люди. При необхідності, головним чином у зв'язку з

несприятливою епідемічною обстановкою, показані й обґрунтовані вибіркові обстеження не тільки людей, але і тварин. Установлення критичного рівня зараженості населення і виявлення джерела інвазії обумовлюють проведення спеціальних медико-санітарних і епідеміологічних заходів. Це - знешкодження джерела інвазії і розрив шляхів передачі збудника.

Основу 1-го напрямку складає знешкодження джерела паразитарної інвазії, що може бути в природних і штучних водоймах, лісових масивах, ораних землях, на фермах і т.п. Дуже важливо, хоча це має чималих труднощів, виявлення джерела гельмінтозу і/чи гельмінтозів з наступною ліквідацією його вогнища серед населення. За показаннями й у випадку погіршення епідеміологічної обстановки проводиться вибіркове обстеження як дитячого, так і дорослого населення. Орієнтовно припустимим рівнем зараженості вважається 5% популяції, у дітей він може бути трохи більше (6-7%). При перевищенні цих рівнів інвазованості не виключена екстрена необхідність масового обстеження всіх груп населення. Другий шлях боротьби з гельмінтозами передбачає порушення механізмів передачі збудника, що захистить зовнішнє середовище на різних стадіях розвитку паразита і попередить зараження дітей. Ефективність цих заходів визначається трьома важливими факторами - різницею в шляхах зараження гельмінтами: наявністю чи відсутністю проміжного хазяїна; станом ранніх стадій розвитку гельмінтів у зовнішньому середовищі; механізмом зараження дефінітивного хазяїна.

Особи, уражені гельмінтами, підлягають дегельмінтизації, що має дві мети. З одного боку, здійснюється лікування інвазованих, з іншого - профілактика. Ретельне виконання цих заходів попереджає забруднення зовнішнього середовища яйцями гельмінтів, обумовлюючи в результаті стан здоров'я дитячого контингенту. При гельмінтозах хвора людина не є джерелом зараження інших. Яйця гельмінтів до зрілості знаходяться в зовнішньому середовищі, де накопичуються, підтримуючи вогнища інвазії. Отже, важливе значення має охорона навколишнього середовища: знезаражування фекалій, змивних вод, нечистот, відходів, очищення ґрунту від яєць гельмінтів у місцях перебування дітей і т.п. Для цього використовують біологічні природні (ґрунтові) і штучні (хімічні) методи знешкодження.

З огляду на те, що всі гельмінтози підрозділяються на дві великі групи (гео- і біогельмінтози), а два гельмінтози - ентеробіоз (із групи геогельмінтозів) і гіменолепідоз (біогельмінтозів) виділені в самостійну групу (контактних) і на їх поширення не впливають природно-кліматичні умови, профілактичні підходи будуть різними. Розвиток біогельмінтозів включає проміжних і додаткових хазяїв, остаточним хазяїном для більшості цих паразитів є людина. При цьому виняткове значення має попередження зараження остаточного хазяїна через харчові продукти тваринного походження: виявлення і



знешкодження фінозного м'яса при теніаринхозі, вживання в їжу тільки добре термічно обробленої риби для профілактики опісторхозу, дифілоботріозу й ін.

При ентеробіозі і гіменолепідозі джерелом інвазії є людина, і зараження відбувається через недотримання елементарних правил особистої гігієни. Профілактичні заходи в цих випадках спрямовані на попередження розсіювання гельмінтів та поширення заразного матеріалу, виховання у дітей навичок особистої гігієни і санітарної культури.

Важливим є виявлення факторів ризику для обґрунтування ранньої діагностики гельмінтозів у дитячому віці з урахуванням можливості безсимптомного перебігу паразитарних інвазій. Факторами ризику можна вважати особливості організму або зовнішній вплив, що приводить до збільшення ризику виникнення захворювання чи іншого несприятливого результату; наявність у дітей преморбідного стану, часті ГРЗ, вторинні імунodefіцитні стани, схильність до діатезів, недотримання термінів вакцинопрофілактики, антисанітарні умови проживання, міграцію і т.п.

Третинна профілактика включає комплекс заходів, спрямованих на запобігання ускладнень захворювання після того, як хвороба з'явилася. Мова йде про ті глистні інвазії, характерною рисою яких є хронічний перебіг. При пізній діагностиці, наприклад, безсимптомного ехінококозу, практично неможливо розмежувати вторинну і третинну профілактику у відношенні цього паразита. Однак у випадку верифікації діагнозу і визначення обсягу лікувальних заходів як оперативних, так і консервативних перед фахівцями виникає проблема щодо усунення негативних наслідків довгострокової глистної інвазії і відновлення здоров'я дитини. Третинна профілактика за багатьма параметрами збігається з лікувальними заходами, але одночасно запозичає основні принципи первинної і вторинної профілактики. Це стосується способу життя, харчування, вакцинації і тощо. Особливої уваги вимагають ускладнення, які виникають як при гострому, так і при хронічному перебігу гельмінтозів. При анемії показані препарати заліза, полівітаміни, при синдромах мальабсорбції і мальдігестії - ферментні препарати, пробіотики, цитопротектори й ін. Для терапії алергійних проявів, обумовлених як паразитами, так і антигельмінтними засобами, використовують нові покоління антигістаміних препаратів.

Система профілактичних заходів буде недосконалою без компетентності медичних працівників, їх відповідальності, високого професіоналізму, а також державних програм, спрямованих на попередження і зниження захворюваності дитячого населення.